



Tratamiento de la nefropatía lúpica en la embarazada

Lupus nephritis management in pregnancy.

Saínza Barroso-Domínguez

Resumen

ANTECEDENTES: El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica, autoinmunitaria y multisistémica de etiología desconocida que puede afectar el funcionamiento de múltiples órganos y tejidos, como la piel o los riñones. La afectación renal perjudica a más de 50% de las embarazadas, su coexistencia incrementa la morbilidad y mortalidad materno-fetal y condiciona la evolución del embarazo.

OBJETIVO: Describir el tratamiento adecuado de la nefropatía lúpica en la embarazada para saber diagnosticar y prevenir las complicaciones.

CASO CLÍNICO: Paciente de 36 años, en el segundo embarazo, con lupus eritematoso sistémico y nefropatía lúpica tipo IV. El embarazo previo transcurrió con deterioro de la función renal y motivó la finalización en la semana 37. Tres meses antes de la concepción se le tomó una biopsia renal que demostró ausencia de actividad lúpica. Las cifras de creatinina sérica basal fueron: 1.4-1.5 mg/dL. Durante el primer trimestre se diagnosticó hipertensión arterial y, debido al deterioro progresivo de la función renal, con cifras de creatinina sérica de 2.09 mg/dL se finalizó el embarazo en la semana 34+3 después de la maduración pulmonar fetal.

CONCLUSIONES: El éxito gestacional de las pacientes con nefritis lúpica depende de una buena planificación previa a la concepción y de tratamiento multidisciplinario estrecho. Es importante curar o controlar la enfermedad en los 4-6 meses anteriores, el grado de insuficiencia renal, la hipertensión arterial y la preeclampsia o crecimiento intrauterino restringido.

PALABRAS CLAVE: Nefritis lúpica; lupus eritematoso sistémico; embarazo.

Abstract

BACKGROUND: Systemic lupus erythematosus is a chronic, autoimmune, and multisystemic disease of unknown etiology involving the function of multiple organs and tissues, such as the skin or the kidneys. Renal involvement during pregnancy affects more than 50% of patients, and its presence increases the feto-maternal morbidity and mortality and determines the evolution of pregnancy.

OBJECTIVE: Describe the right management of lupus nephritis during pregnancy in order to diagnose and prevent the potential complications of these patients.

CLINICAL CASE: 36-year-old woman in her second pregnancy with diagnosis of systemic lupus erythematosus with lupus nephritis type IV. She presents a prior pregnancy with progressive deterioration on renal function, that caused the delivery at 37 weeks. The renal biopsy performed three months before conception showed lack of activity and her baseline serum creatinine levels were about 1.4-1.5 mg/dL. During the first trimester she was diagnosed with high blood pressure and due to the progressive deterioration on renal function, with serum creatinine levels up to 2.09 mg/dL the finalization of pregnancy was indicated at 34+3 weeks after fetal lung maturation.

CONCLUSIONS: Gestational success of patients with lupus nephritis depends on a good preconceptional planning and a multidisciplinary approach. It is also important the remission of the disease 4-6 months before conception, the degree of renal failure, the presence of high blood pressure and the development of preeclampsia and/or fetal growth restriction.

KEYWORDS: Lupus nephritis; Systemic lupus erythematosus; Pregnancy.

Ginecoobstetra, adscrita al Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Servicio Gallego de Salud, España.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Saínza Barroso Domínguez
sainza.barroso.dominguez@sergas.es

Este artículo debe citarse como

Barroso-Domínguez S. Tratamiento de la nefropatía lúpica en la embarazada. Ginecol Obstet Mex. 2018 julio;86(7):478-484.

DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i7.1993>



ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad crónica, autoinmunitaria y multisistémica de causa desconocida. Se caracteriza por la afectación de múltiples órganos y tejidos debido al exceso de autoanticuerpos e inmunocomplejos dirigidos, principalmente, contra el tejido conectivo. La historia natural se caracteriza por períodos de exacerbación-remisión, y suele afectar a mujeres en edad reproductiva, con una razón aproximada mujer-hombre de 9:1.¹

El lupus eritematoso sistémico puede llegar a afectar, significativamente, el funcionamiento de múltiples órganos y tejidos, como las articulaciones, las superficies serosas o los riñones.

Existe controversia acerca de las repercusiones obstétricas en pacientes con lupus eritematoso sistémico, aunque en la actualidad se estima que el porcentaje de recién nacidos vivos es del orden de 85%.^{2,3} El riesgo de exacerbación del lupus eritematoso sistémico en el embarazo varía según los diferentes estudios entre 15-50%,^{4,5} y aumenta el riesgo de preeclampsia entre 16-30%,^{6,7,8} al igual que se asocia con mayor número de abortos, partos pretérmino y crecimiento intrauterino restringido.^{5,9,10}

Más de la mitad de las pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen afectación renal (nefritis lúpica), lo que aumenta la morbilidad y mortalidad materno-fetal que condiciona la evolución del embarazo. Se estima que la preeclampsia aparece en 16-35%^{6,7,11} de los casos, porcentaje que se incrementa en pacientes sin planificación gestacional o con enfermedad activa durante el embarazo. El riesgo de parto pretérmino es de 30-58%,^{9,10,11} y el riesgo de crecimiento intrauterino restringido, según una revisión sistemática de 2751 embarazos se estima en 12.7% de todas las gestantes.⁵

Poner en conocimiento este caso clínico es importante para saber que la adecuada valoración previa a la concepción y el seguimiento prenatal estrecho y multidisciplinario ayudan a reducir las complicaciones materno-fetales y se asocia con mejores repercusiones obstétricas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico con nefropatía lúpica tipo IV desde 1998, que inició con proteinuria y deterioro de la función renal, anemia hemolítica severa, artritis y manifestaciones cutáneas. La trataron con pulsos de prednisona y ciclofosfamida y experimentó múltiples recidivas; posteriormente, el esquema terapéutico fue con micofenolato, que se suspendió en septiembre de 2016 por deseo de embarazo.

Se trata del segundo embarazo, con el anterior en 2013 que culminó en parto instrumental (vacuum) a las 37 semanas de gestación debido al deterioro renal en el tercer trimestre (creatinina sérica hasta 1.8 mg/dL), que motivó la inducción del parto, y que mejoró *a posteriori* (creatinina sérica 1.35 mg/dL a la alta).

En el momento del segundo embarazo la paciente padecía insuficiencia renal leve, estable, con cifras de creatinina sérica basales de 1.4-1.5 g/dL, con biopsia renal 3 meses antes de la concepción sin datos de actividad, y con proteinuria en 24 h en de 1-1.5 g.

La creatinina basal fue de 1.32 g/dL, ácido úrico de 6.6, cociente proteínas-creatinina en toma única de 1.14 g/g, las concentraciones de complemento C3-C4 y CH 50 resultaron normales, y la autoinmunidad negativa. Se ajustó el tratamiento con 5 mg cada 24 horas de prednisona, 40 mg cada 24 horas de heparina de bajo peso molecular, 600 mg/1000 UI de calcio con vitamina D y 100 mg de aspirina cada 24 horas.

A las 11 semanas la paciente tuvo cefalea frontal y sangrado vaginal leve, y al acudir al servicio de Urgencias se objetivaron cifras tensionales de 131-102, 130-99, 118-94 mmHg, por lo que más tarde se le indicó la monitorización ambulatoria de la presión arterial, a raíz de cuyos resultados se pautaron dosis bajas de 250 mg/12 h de alfa-metildopa.

El embarazo evolucionó sin contratiempos, con controles analíticos, ecográficos e inmunológicos normales, salvo el deterioro progresivo de la función renal, al igual que en el embarazo previo. Con base en las cifras de creatinina basal inicial de 1.32 g/dL y creatinina sérica de 2.09 g/dL en la semana 34+3 se decidió finalizar el embarazo, previa maduración pulmonar fetal; el parto fue vaginal, eutóxico, con recién nacido vivo de 2210 g, apgar 9-10 y pH arterial de 7.22. Durante el puerperio los valores de creatinina sérica descendieron a 1.6 mg/dL al alta.

DISCUSIÓN

Los embarazos en pacientes con lupus eritematoso sistémico se consideran de alto riesgo y cuando terminan sin incidencias en mujeres con nefropatía lúpica se basan en tres pilares fundamentales:

1. Función renal que no esté seriamente afectada (creatinina sérica menor de 1.5 mg/dL, proteinuria en 24 h menor de 1 g o filtración glomerular mayor de 40 mL/min/1.73 m²)^{12,13} y no exista preeclampsia sobreañadida de manera temprana, o hipertensión arterial previa.¹⁴⁻¹⁷
2. Ausencia de enfermedad activa en el momento de la concepción, idealmente durante al menos los 4-6 meses previos.^{10,18,19,20}
3. Tratamiento multidisciplinario estrecho.

El deterioro de la función renal en el embarazo depende del daño previo en ese órgano y de la hipertensión arterial asociada.^{16,17}

Cuando el índice de filtración glomerular es normal o está levemente disminuido (creatinina sérica menor de 1.5 mg/dL) y la proteinuria es menor de 1 g/24 h la afectación a la función renal suele ser más leve y transitoria que cuando las cifras de creatinina sérica superan los 1.5-2 mg/dL. El riesgo de empeoramiento es de 33% vs 2%^{21,22} y el embarazo debe contraindicarse cuando las cifras de creatinina sérica superan los 2.8 mg/dL.^{23,24} De modo independiente, además, el riesgo de deterioro en la función renal puede ser mayor de 50% en pacientes con tensión arterial elevada antes del embarazo.^{23,25} En el caso aquí reportado si bien las cifras de creatinina basal previas al embarazo se encontraban en límites aceptables (1.4-1.5 mg/dL), la hipertensión arterial en el primer trimestre obligó a un control más estrecho de la función renal ante la posibilidad de su empeoramiento, situación clínica que acabó sucediendo.

Al finalizar el embarazo en la semana 34+3 es posible que se hubiera evitado la aparición de preeclampsia tardía sobreañadida.

Cuando la preeclampsia evoluciona es difícil valorar el empeoramiento renal.^{20,26,27} El brote de nefritis lúpica puede producirse en cualquier momento, pero la preeclampsia no aparece antes de la semana 20 y, con más frecuencia, a partir de la semana 32. Hay que tener en cuenta varios factores de riesgo, como la hipertensión arterial previa, los anticuerpos antifosfolipídicos, o el antecedente de preeclampsia.⁵⁻⁸ En ambas situaciones se incrementa la proteinuria y la tensión arterial y puede haber deterioro en la función renal. Se trata de un reto diagnóstico sumamente complejo pero del que es posible ayudarse de varios parámetros clínicos y analíticos para discriminar entre las dos enfermedades.^{26,27} (**Cuadro**



1) Si se plantea la biopsia renal es pertinente tomar en cuenta que se desaconseja a partir de la semana 32, aunque algunas series de casos recientes refieren unas cifras de complicaciones (hematuria macroscópica, hematoma perirrenal) similares a las de las pacientes no embarazadas.^{28,29} Durante el curso de este embarazo la hipertensión arterial en la semana 11 excluyó la preeclampsia en ese momento, mientras que el empeoramiento de la función renal no se asoció con signos extrarrenales (artralgias, lesiones cutáneas...), ni con alteración de la autoinmunidad o los parámetros hepáticos, lo que hizo más sencillo el diagnóstico diferencial.

La periodicidad de las revisiones médicas se determina en función del grado de actividad del lupus en el embarazo, de la gravedad de éste y del daño renal, pero también de las complicaciones.^{30,31} **Cuadro 2**

Es aconsejable que desde el inicio del embarazo y hasta la semana 28 las revisiones médicas sean mensual, acortando el intervalo cada 2-3 semanas entre la semana 28 y la 36 y, posteriormente, cada semana hasta el parto. Cada mes debería solicitarse un perfil hematológico y bioquímico básico, sedimento de orina y cociente de proteínas-creatinina o proteinuria de 24 horas, al igual que las concentraciones de anticuerpos anti-DNA y de complemento C3-C4 y CH50 cada 3 meses, o antes en función de la evolución.^{20,31}

En la primera revisión médica es importante valorar el tratamiento para identificar los fármacos teratogénicos y suspenderlos o sustituirlos por otros más seguros. Los más indicados en el embarazo son: azatioprina, hidroxicloroquina y prednisona,^{32,33,34} mientras que la ciclofosfamida y el micofenolato^{30,35} están contraindicados. El tacrolimus pudiera ser una opción relativamente segura, aunque la evidencia es limitada.³⁶ La primera evaluación en la consulta de alto riesgo obstétrico de nuestra paciente fue en la semana 8+2, remitida de la consulta de nefrología. El embarazo se planificó luego de una biopsia renal sin datos de actividad, al menos 4 meses sin ningún brote, suspensión previa de micofenolato y reajuste del tratamiento pocos días después de la prueba positiva de embarazo.

En estas situaciones es importante el diagnóstico temprano del crecimiento intrauterino restringido. Se aconseja la medición Doppler en la ecografía morfológica de la semana 20, e individualizar el tratamiento con base en el resultado,^{30,31,37} si es normal se aconseja reevaluar a la semana 28, y después cada 4 semanas, mientras que cuando el crecimiento fetal es menor al percentil 10 o el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas se encuentra por encima del percentil 95 se efectuará un control entre las semanas 24-26.^{31,37,38}

En embarazadas de alto riesgo, incluidas las pacientes con daño renal, la aspirina parece reducir

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial entre un brote de nefritis lúpica y el desarrollo de preeclampsia.^{30,31}

Parámetros	Brote de nefritis lúpica	Preeclampsia
Proteinuria	Presente	Presente
Tensión arterial	Normal-alta	Alta (después semana 20)
Sedimento urinario	Activo (hematuria, cilindros)	Inactivo
Ácido úrico	Normal (salvo deterioro renal importante)	Elevado
Anticuerpos anti-DNA	En aumento	Estables-normales
Niveles complemento	Disminuídos	Normales
Actividad extrarrenal (artralgias, lesiones cutáneas...)	Puede estar presente	Ausente

Cuadro 2. Esquema de tratamiento gestacional en pacientes con nefritis lúpica.^{30,31,37}

Prueba	Intervalo de tiempo
Hemograma	Mensual
Bioquímica con iones, urea, creatinina, ácido úrico y perfil hepático	Mensual
Proteinuria 24 horas	Trimestral
Sedimento de orina y cociente proteínas/creatinina	Mensual
Autoinmunidad : anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anti-ENA, anticuerpos anti-Ro y anti-La, concentración de complemento C3-C4 y CH50 y anticuerpos antifosfolípido: anticoagulante lúpido, anticardiolipina, anti-β2-glucoproteína.	Primer trimestre Complemento C3-C4-CH50 y anticuerpos anti-ADN: trimestral-mensual
Ecografía obstétrica	12 -20-28-32 semanas y luego cada 4 semanas. Individualizar en función de biometría y Doppler. A las 20 semanas realizar medición Doppler de arterias uterinas, si el crecimiento fetal es menor de un percentil 10 o el índice de pulsabilidad de las arterias uterinas es superior al p95, realizar ecografía a la semana 24-26.
Índice de masa corporal, hábito tabáquico	Primer trimestre
Tensión arterial	Todas las visitas

el riesgo de preeclampsia, por lo que estaría indicada antes de la semana 12 hasta el parto a dosis bajas (100 mg/día) en caso de nefritis lúpica activa o pasada, si no existen contraindicaciones.³⁹ Existen estudios observacionales que han estudiado la tromboprofilaxis con aspirina más heparina en mujeres con antecedente de preeclampsia severa o con enfermedad renal, con una disminución significativa de la evolución de la preeclampsia.^{40,41} Hoy día no se recomienda la heparina como prevención de la preeclampsia, sino que habría que ajustarse a la coexistencia de otros factores de riesgo (síndrome nefrótico, enfermedad tromboembólica previa, anticuerpos antifosfolípidicos o anticoagulante lúpico...).⁴²

El pronóstico del feto depende del seguimiento obstétrico y de la aparición temprana de complicaciones. Los límites del éxito gestacional en pacientes con nefritis lúpica son de entre 65 a 92%.^{2,3} Un estudio concluye que la nefritis lúpica no empeora las condiciones del feto,⁴³ pero no existe suficiente evidencia, mientras que otros relatan un aumento de parto pretérmino

de 39.4%, de crecimiento intrauterino restringido de 12.7%, y de muerte fetal anteparto y neonatal del 3.6 y 2.5%, respectivamente.⁵ En el embarazo previo de la paciente motivo de esta comunicación se alcanzó la semana 37 de embarazo, pero en el actual el empeoramiento renal fue mayor y más temprano, lo que motivó que el parto fuera pretérmino, con un recién nacido de 34+3 semanas y peso en el percentil 26, sin crecimiento intrauterino restringido hasta ese momento.

Durante el posparto debe prestarse atención a un posible brote y, en particular, a los eventos tromboembólicos.⁴⁴ En caso necesario, los tratamientos indicados durante el embarazo se administran igualmente durante la lactancia.⁴⁵

CONCLUSIONES

Con un estrecho seguimiento multidisciplinario la mayor parte de los embarazos con nefritis lúpica tendrán un buen desenlace, pero es importante conocer las complicaciones que pueden



sufrir esas pacientes para ofrecerles las mejores opciones diagnóstico-terapéuticas disponibles. El éxito gestacional de las pacientes con nefritis lúpica depende de la buena planificación previa a la concepción y de un estrecho tratamiento multidisciplinario. Es importante la curación o control de la enfermedad en los 4-6 meses anteriores, el grado de insuficiencia renal, la coexistencia de hipertensión arterial y la aparición de preeclampsia o retraso en el crecimiento intrauterino.

REFERENCIAS

1. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Lupus nephritis: Pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010;19:557-574.
2. Wong CH, Chen TL, Lee CS, Lin CJ, Chen CP: Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Taiwan J. Obstet Gynecol* 2006;45:120-123.
3. Derkzen RH, Bruinse HW, De Groot PG, Kater L: Pregnancy in systemic lupus erythematosus: A prospective study. *Lupus* 1994;3:149-155.
4. 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;31:813-822.
5. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysys of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:2060-2068.
6. Soubassi L, Haidopoulos D, Sindos M et al. Pregnancy outcome in women with pre-existing lupus nephritis. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:630-634.
7. Chakravarty EF, Colón I, Langen ES, et al. Factors that predict prematurity and preeclampsia in pregnancies that are complicated by systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1987-1904.
8. Fine LG, Barnett EV, Danovitch GM et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann Intern Med* 1981;94:667-677.
9. Clowse MEB, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:127e1-6.
10. Clark CA, Spitzer KA, Laskin CA. Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period. *J Rheumatol* 2005;32:1709-1712.
11. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:519-525.
12. Venning M, Patel Mumatz. Lupus and connective-tissue disease in pregnancy. In:Davison JM, Nelson-Piercy C, Ke-hoe S, Baker P (eds) *Renal disease in pregnancy*. London: RCOG Press, 2008. P.96.
13. Brahman K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21:1271-1283.
14. Bramham K, Hunt BJ, Bewley S,et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011;38:1906-1913.
15. Cavallasca JA, Laborde HA, Ruda-Vega H, Nasswetter GG. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with Systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 2008;27:41-46.
16. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, et al. Glomerular disease and pregnancy. A study or 123 patients in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 1984;36:101-105.
17. Katz Al. Lindheimer MD. Does pregnancy aggravate primary glomerular disease? *Am J Kidney Dis* 1985;6:261-265.
18. Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz MB, The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol* 2010;37:754-758.
19. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21:1271-1283.
20. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713-720.
21. Jungers P, Chaveau D. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int*. 1997;52:871-885.
22. Hayslett JP, Interaction of renal disease and pregnancy. *Kidney In*, 1984;25:579-587.
23. Jungers P, Houillier P, Forget D, Henry-Amar M, Specific controversies concerning the natural history of renal disease in pregnancy. *Am J. Kidney Dis*, 1991;17:116-122 .
24. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007;49:753-762.
25. Imbasciati E, Pardi G, Capetta P,et al. Pregnancy in women with chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1986;6:193-198.
26. Mok CC: Biomarkers for lupus nephritis: A critical appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/638413>
27. Akhter E, Burlingame RW, Seaman AL, Madger L, Petri M: Anti-C1q antibodies have higher correlation with flare of lupus nephritis than other serum markers. *Lupus* 2011;20:1267-1274.
28. Chen HH, Lin HC, Yeh JC, Chen CP: Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:888-893.
29. Day C, Hewins P, Hildebrand S, Sheikh L, Taylor G, Kilby M, Lipkin G: The role of renal biopsy in women with kidney

- disease identified in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:201-206.
- 30. Tood J. Stanhope, Wendy M.White, Kevin G.Moder, Andrew Smyth, and Vesna D.Garovic. *Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy* Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:2089-2099.
 - 31. Irene T, Narcís M, Josep M Martínez, Juan C Ramírez. Protocolo sobre lupus eritematoso sistémico y embarazo. Servicio de enfermedades autoinmunes, Institut Clínic de Medicina i Dermatología: Emmanuel Coloma, Carolina Donate, Gerard Espinosa. Febrero 2013. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/les%20y%20embarazo.pdf>
 - 32. Ostensen M, Lockshin M, Doria A et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive antirheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47:28-31.
 - 33. Clowse MEB, Magder L, Witter F et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54:3640-7.
 - 34. Sperber K, Hom C, Chao CP, Shapiro D, Ash J. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009;7:9.
 - 35. Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA: Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as new teratogen: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009;149 A:1241-1248.
 - 36. Alsuwaida A: Successful management of systemic lupus erythematosus nephritis flare-up during pregnancy with tacrolimus. *Mod Rheumatol* 2011;21:73-75.
 - 37. E.Figueras, L Gómez, E Eixarch, C Paules, E Mazarico, M Pérez, E Gratacós. Protocolo sobre defectos del crecimiento fetal, Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona, Junio 2017. <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.html>
 - 38. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;13(6):CD007113. doi: 10.1002/14651858.CD007113.pub3.
 - 39. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03493.x>
 - 40. North RA, Ferrier C, Gamble C et al. Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35:357-62.
 - 41. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: Low molecular weight heparin plus low dose aspirin versus low dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy* 2006;25:115-127.
 - 42. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Soafer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians: Venous thromboembolism thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) 2008 Chest 133(supl): 844S-886S.
 - 43. Gladman DD, Tandon A, Ibañez D, Urowitz MB: The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol* 2010;37:754-758.
 - 44. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1996;35:133-138.
 - 45. Drugs and lactation database (LactMed) of the United States National Library of Medicine. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT> (Accessed of March 15, 2012).

Puntaje para mantener la vigencia

El Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia otorga puntos para la vigencia de la certificación a los ginecoobstetras que envíen, a la página web del Consejo, un comentario crítico de un artículo publicado en la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO. El comentario deberá tener mínimo 150 y máximo 500 palabras.