

Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en la paciente embarazada

M.A. Saavedra-Salinas^a, S.M. Carrillo-Vázquez^b, L.J. Jara-Quezada^c y J.M. Miranda-Limón^d

^aDepartamento de Reumatología. Unidad Médica de Alta Especialidad. CMN La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social. México DF. México.

^bServicio de Reumatología. Hospital Primero de Octubre. ISSSTE. México DF. México.

^cDivisión de Investigación Médica. UMAE Especialidades. CMN La Raza. IMSS. México DF. México.

^dJefatura de Reumatología. UMAE Especialidades. CMN La Raza. IMSS. México DF. México.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria de origen desconocido, que afecta predominantemente a mujeres en etapa reproductiva que tienen una tasa de fertilidad inalterada¹, por lo que el embarazo se convierte en un evento común en estas pacientes. El efecto de la gestación sobre el lupus o viceversa es materia de debate. Los estudios iniciales no controlados comunicaban un alto riesgo materno-fetal². En la actualidad los avances terapéuticos de las complicaciones obstétricas y en el cuidado neonatal han permitido a las mujeres con lupus tener embarazos sin problemas, aunque esta enfermedad continúa estando asociada con una morbilidad materna-fetal significativa³. La identificación de factores asociados a estas complicaciones ha permitido optimizar el cuidado y tratamiento, por lo que la gestación en pacientes con lupus entraña ahora menos riesgos que en el pasado⁴. En el presente trabajo se revisan las interrelaciones existentes entre el LES y el embarazo, así como las implicaciones terapéuticas para estos casos.

Inmunología del embarazo

El embarazo es una situación fisiológica caracterizada por diversos cambios inmunoendocrinos con el objeto de que el sistema inmunitario alcance tolerancia a los antígenos paternos y fetales⁵. Los procesos que participan en este fenómeno de tolerancia inmunológica son complejos y no están completamente dilucidados⁶. Existe evidencia de que se produce un cambio en la respuesta de las células T *helper* (Th) 1 a Th2 durante el embarazo, lo que lleva a una inhibición de la inmunidad celular y a un aumento de la inmunidad humoral⁷. Este cambio en el patrón de citocinas se ve influido por factores hormonales. Se requieren diversos factores locales en la interfase materno-fetal para mantener la toleran-

cia y asegurar la supervivencia fetal⁸. El rechazo del trofoblasto se evita a través de la expresión regulada de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (HLA) por las células del trofoblasto placentario, como lo es HLA-G, así como por la práctica ausencia de antígenos HLA clase I, lo que favorece la inducción de la tolerancia materna. Por otro lado, la expresión de proteínas reguladoras del complemento (CD46, CD55, CD59) y de ligando Fas favorece esta inmunorregulación. Durante el embarazo diversas citocinas desempeñan un papel fundamental en la regulación de procesos esenciales para la supervivencia embrionaria, tales como la vascularización y el control de la reacción inmunitaria materna. Como se ha mencionado previamente, las citocinas Th1 –interleucina (IL) 2, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa– impiden estos procesos, mientras que las citocinas Th2 (IL-4, IL-10 y factor inhibidor de leucemia) los favorecen, si bien es cierto que otras citocinas, tales como IL-15 e IL-18, también pueden influir, de lo que se deduce que la red de citocinas es más compleja que la mera polarización hacia Th2.

Efecto del embarazo sobre la actividad de lupus eritematoso sistémico

La influencia potencial del embarazo en la actividad del LES ha sido motivo de debate durante muchos años. Los estudios retrospectivos iniciales invariablemente comunicaban un incremento de la actividad de la enfermedad durante la gestación⁹. Con el desarrollo de estudios prospectivos con grupos controlados, se han puesto en duda las observaciones previas; sin embargo, el tema está lejos de resolverse, ya que los resultados han sido contradictorios. Algunos estudios no encuentran un incremento de la incidencia de recaídas durante el embarazo cuando las pacientes se comparan con controles¹⁰⁻¹², en tanto que otros han descrito lo contrario¹³⁻¹⁵ (tabla 1). Los motivos de estas discrepancias son múltiples; entre ellos se encuentran la definición de recaída empleada, los métodos para evaluar la actividad de la enfermedad, la selección del grupo control y la influencia que tiene el síndrome antifosfolípido en la morbilidad materno-fetal. La evaluación de la actividad de la enfermedad es

Correspondencia: Dr. M.A. Saavedra-Salinas.
Departamento de Reumatología, 7.º piso. UMAE. CMNR. IMSS.
Seris y Zaachila, s/n. Col. La Raza. 02990 México DF. México.
Correo electrónico: miansaavsa@yahoo.com.mx; miansaavsa@hotmail.com

TABLA 1. Resumen de 6 estudios prospectivos controlados de exacerbaciones de lupus durante el embarazo*

| Autores, año | N.º de pacientes | N.º de embarazos | Controles de actividad | Uso de escala de la actividad | Cuantificación | Resultados |
|---|------------------|------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------|--|
| Lockshin et al ¹⁰ , 1984 | 28 | 33 | Pareados | Sí | No | Sin diferencias |
| Mintz et al ¹¹ , 1896 | 75 | 102 | No pareados | No | No | Sin diferencias |
| Urowitz et al ¹² , 1993 | 46 | 79 | Pareados | Sí | Sí | Sin diferencias |
| Wong et al ¹³ , 1991 | 22 | 29 | No pareados | No | No | Incremento de las exacerbaciones durante el embarazo |
| Petri et al ¹⁴ , 1991 | 37 | 40 | No pareados, postembarazo | Sí | Sí | Incremento de las exacerbaciones durante y tras embarazo |
| Ruiz-Irastorza et al ¹⁵ , 1996 | 68 | 78 | Pareados, postembarazo | Sí | Sí | Incremento de las exacerbaciones durante y tras embarazo |

Modificada de Mok et al

TABLA 2. Estudios clínicos de tratamiento de muertes fetales que incluyeron a pacientes con lupus eritematoso sistémico

| Autores, año | N.º de embarazos | Pacientes con lupus | Tratamientos | Nacidos vivos |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------|
| Lockshin et al ⁷¹ , 1989 | 21 | No especificado | P (n = 11) | 2 (18%) |
| | | | Sin P (n = 10) | 5 (50%) |
| Branch et al ⁷² , 1992 | 82 | 17 (32%) | P/A (n = 39) | 21 (54%) |
| | | | H/A (n = 19) | 14 (74%) |
| | | | P/H/A (n = 12) | 10 (83%) |
| | | | Otros (n = 12) | 52 (63%) |
| Rosove et al ⁷³ , 1990 | 15 | 5 (33%) | H (n = 15) | 14 (93%) |
| Branch et al ⁷⁴ , 2000 | 16 | 1 (13%) | H/A/IGIV (n = 7) | 7 (100%) |
| | | | Placebo (n = 9) | 9 (100%) |

P: prednisona; A: aspirina; H: heparina; IGIV: inmunoglobulina G intravenosa.

complicada por la presencia de cambios fisiológicos durante el embarazo que simulan manifestaciones clínicas por lupus¹⁶, por lo que se ha intentado el uso de escalas de actividad validadas para la gestación^{17,18}. Con todo, existe la impresión general de que la actividad del lupus durante el embarazo es común, aunque generalmente es de intensidad leve, caracterizada por síntomas constitucionales, artritis, manifestaciones cutáneas, serositis y trombocitopenia^{19,20}. Sin embargo, pueden presentarse manifestaciones graves, tales como afección neurológica o renal, sobre todo en pacientes con afección previa de estos órganos. Por otro lado, es difícil predecir cuándo se producirá una recaída durante el embarazo; los estudios han mostrado resultados variables, encontrando re-

caídas en cualquier trimestre de la gestación e incluso en el puerperio³. Algunos de los factores que se han identificado como predictivos de recaída de la enfermedad durante la gestación son la presencia de enfermedad activa en el momento de la concepción (principalmente afección renal), la duración de la remisión previa al inicio del embarazo y el comportamiento de la actividad del lupus en embarazos anteriores²¹⁻²⁷.

Consideraciones terapéuticas

En las pacientes con lupus se recomienda un embarazo planeado²⁸, sin que haya habido actividad de la enfer-

medad por lo menos durante los 6 meses previos a la concepción¹², manteniendo en la medida de lo posible el tratamiento que estaban recibiendo antes del embarazo si no hay contraindicación²⁹. El uso de esteroides profilácticos no ha demostrado una reducción en la frecuencia de recaídas y sí un incremento de los eventos adversos durante el embarazo¹¹. El uso de los antimaláricos (principalmente hidroxicloroquina) es seguro durante la gestación^{30,31} y se recomienda mantenerlo durante ésta, ya que puede prevenir recaídas³².

El tratamiento de la actividad de la enfermedad no es muy diferente del usado en una paciente no gestante, aunque deben hacerse algunas consideraciones al respecto³³. Las manifestaciones menores de la enfermedad responden en general a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), dosis bajas de esteroides o antimaláricos. No se recomienda el uso de los AINE al final del embarazo por el riesgo de interferir con el parto y provocar cierre prematuro de conducto arterial³⁴. No hay evidencia suficiente de la seguridad de los inhibidores de ciclooxigenasa 2 durante el embarazo, por lo que no se recomienda su uso³³. Manifestaciones más graves de la enfermedad, como la vasculitis, nefritis o afección neuropsiquiátrica, requieren el empleo de dosis altas de corticoides (incluso pulsos de metilprednisolona) y otros inmunodepresores. No se ha demostrado que los corticoides sean teratogénicos en humanos³⁵, aunque su uso se ha asociado a un incremento del riesgo de diabetes gestacional, hipertensión, retención de sodio, edema, rotura prematura de membranas, osteoporosis³³ e incluso preeclampsia. Se prefiere el uso de prednisona o prednisolona, ya que no cruzan la barrera placentaria en grandes cantidades; de ahí que los efectos sobre el feto sean mínimos. El uso de dexametasona y betametasona se reserva para casos en que el feto requiere tratamiento específico, ya que atraviesan fácilmente la placenta. Por otro lado, cuando se precise un mejor control de la enfermedad, la adición de azatioprina y ciclosporina A da resultados favorables de una manera segura durante el embarazo³⁶. El empleo de clorambucil, metotrexato y ciclofosfamida está formalmente contraindicado durante el embarazo por sus efectos embriotóxicos y teratogénicos³⁷.

Complicaciones obstétricas en pacientes con lupus

Algunas complicaciones obstétricas son frecuentes en pacientes con LES. Se ha comunicado una incidencia de preeclampsia en embarazadas con LES del 5 al 38% y se considera más alta que en pacientes sin lupus³⁸. Los anticuerpos antifosfolipídicos se han asociado a una mayor frecuencia de preeclampsia^{39,40}, así como de síndrome de HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count*)⁴¹. La hipertensión es otra complicación observada con frecuencia (37-58%) en pacientes

embarazadas con lupus, principalmente en aquellas con historia de glomerulonefritis por lupus⁴²⁻⁴⁵. Por otro lado, son contradictorios los resultados de los estudios sobre el efecto de la gestación sobre la función renal de las pacientes con lesión renal previa por lupus^{27,46,47}. Un aspecto fundamental en la paciente embarazada con lupus es la diferenciación entre preeclampsia y una recaída renal, ya que el tratamiento es diferente⁴⁸. Ambas situaciones pueden causar hipertensión, proteinuria, edema y deterioro de la función renal⁴⁹, o incluso coexistir en la misma paciente⁵⁰. En general, una recaída renal se asocia con un descenso de las concentraciones de C3 y C4, una elevación de los títulos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena^{51,52}, presencia de sedimento urinario activo, otras manifestaciones de actividad de la enfermedad y respuesta favorable con corticoides. Por otro lado, la preeclampsia se asocia a hiperuricemia y títulos normales de complemento⁵³. Con todo, estos hallazgos no son específicos y la diferenciación entre ambas afecciones puede resultar imposible.

Complicaciones fetales del lupus

Los embarazos de las pacientes con lupus se caracterizan por un incremento de las muertes fetales, prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino, aunque los porcentajes difieren en las diferentes series. Las tasas de abortos y mortinatalidad en gestantes con lupus se estiman en un 6-35% y un 0-22%, respectivamente, diferencias explicadas en parte por las definiciones de muerte fetal empleadas. Entre los factores identificados que contribuyen a un incremento de la muerte fetal en estas pacientes se encuentran la nefritis lúpica activa^{54,55}, la actividad global de la enfermedad^{56,57}, historia previa de muerte fetal⁵⁸, hipocomplementemia²⁶ y, de manera notable, con la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos^{22-24,59-63}. La prematuridad se describe entre el 13 y el 74% de los embarazos de pacientes con lupus^{21,64} y, entre los factores asociados, se encuentran la actividad de la enfermedad e hipertensión^{11,54,65-67}, aunque también se han comunicado otros tales como rotura prematura de membranas⁶⁷, un nivel bajo de escolaridad⁶⁵, presencia de fenómeno de Raynaud⁶⁵, uso de aspirina, concentraciones bajas de C3, raza afroamericana¹⁴, tratamiento con prednisona a dosis mayores de 20 mg/día⁶⁶ y anticuerpos antifosfolipídicos²⁸. Factores similares se han relacionado con el retraso en el crecimiento intrauterino^{26,54,68}.

Consideraciones terapéuticas

El tratamiento de las muertes fetales recurrentes asociadas a anticuerpos antifosfolipídicos ha sido evaluado por diversos investigadores y ha sido motivo de revisiones

recientes^{69,70}. Sólo algunos de estos estudios incluyen a pacientes con LES, y son los que se presentan a continuación (tabla 2)⁷¹⁻⁷⁴. Un estudio inicial que comparó prednisona, prednisona más aspirina, aspirina sola y ausencia de tratamiento no encontró un efecto benéfico de los esteroides en la supervivencia fetal y sí un incremento de los efectos secundarios⁷¹. Branch et al⁷², que compararon 3 esquemas de tratamiento (heparina, aspirina y prednisona, y heparina más prednisona), obtuvieron una supervivencia fetal del 63% (del 73% cuando se excluyeron los abortos espontáneos), sin diferencias significativas entre los 3 grupos de tratamiento⁷². En un estudio retrospectivo de 15 pacientes en tratamiento con heparina se observó un 93% de supervivencia fetal, sin complicaciones significativas⁷³. Un estudio aleatorizado que incluyó un 13% de pacientes con lupus comparó 2 grupos de tratamiento: heparina, aspirina y albúmina intravenosa, frente a heparina, aspirina e inmunoglobulina G intravenosa; la supervivencia fetal fue del 100% en ambos grupos, pero la tasa de embarazos pretérmino fue mayor en el grupo que recibió inmunoglobulina G intravenosa (un 100 frente al 33%)⁷⁴, aunque con un número limitado de casos.

En general, no se recomienda un tratamiento específico para las pacientes embarazadas con lupus sin historia de muertes fetales o con títulos bajos de anticardiolipinas e inmunoglobulinas G o M. Cuando las pacientes poseen títulos altos de anticardiolipinas o anticoagulante lúpico positivo, se debe considerar la adición de aspirina a dosis bajas. En las pacientes con mayor riesgo, aquéllas con historia de muertes fetales, se recomienda el uso de aspirina en dosis bajas y heparina subcutánea⁷⁵. Aunque de eficacia comparable, se prefiere el uso de heparina de bajo peso molecular a la heparina no fraccionada, por un mejor perfil de seguridad durante el embarazo, pero a un coste mayor⁷⁶.

Uso de fármacos durante la lactancia

Diversos fármacos usados para el tratamiento del LES se excretan en la leche materna. La aspirina debe usarse con precaución, debido a que hasta un 21% de la dosis materna alcanza al lactante^{77,78}. De los AINE, el ibuprofeno es el de elección, debido a su escaso paso a la leche materna, y ha sido bien estudiado en niños⁷⁹; además, otros AINE como la indometacina o el naproxeno también pueden utilizarse durante la lactancia⁷⁸. El paracetamol es una opción segura en el tratamiento del dolor⁸⁰. Los corticoides (prednisona y prednisolona) se encuentran sólo en pequeñas cantidades en la leche materna y no provocan efectos secundarios; de ahí que su uso durante la lactancia sea seguro⁷⁷. Pueden encontrarse pequeñas cantidades de antimaláricos en la leche materna y, aunque su uso se considera compatible con la lactancia, se debe tener precaución por la potencial acumulación tóxica en el bebé³⁵.

Los fármacos citotóxicos o inmunodepresores, tales como la ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina A o metotrexato, no son compatibles con la lactancia debido a que las cantidades excretadas por la leche materna pueden causar inmunodepresión, retraso en el crecimiento y carcinogénesis en el neonato^{35,78}.

Lupus neonatal

El lupus neonatal (LN) es un síndrome caracterizado por lesiones cutáneas transitorias, hemocitopenias, trastornos hepáticos y bloqueo cardíaco congénito (BCC), que se considera un modelo de autoinmunidad adquirida pasivamente⁸¹. Su incidencia se estima en alrededor de uno por cada 20.000 nacidos vivos⁸². Un 98% de los bebés con LN tienen anticuerpos anti-Ro/SSA⁸³, pero sólo el 1-2% de las madres con estos anticuerpos tienen bebés con LN⁸³; sin embargo, el riesgo se incrementa alrededor del 20% con historia previa de LN⁸⁴. Las lesiones cutáneas habitualmente son fotosensibles y similares al eritema subagudo por lupus, distribuidas en la cara, el cuero cabelludo, el tronco y las extremidades, se presentan durante las primeras semanas de vida posnatal y desaparecen regularmente de forma espontánea a los 6 meses⁸⁵. El BCC es la manifestación más frecuente de LN y actualmente se acepta que está causado por el paso de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o anti-La/SSB o anti-U1RNP maternos a través de la placenta, independientemente si las madres tienen LES, síndrome de Sjögren o son totalmente asintomáticas⁸⁶. En las pacientes con LES y anticuerpos anti-Ro/SSA, el riesgo de BCC va del 1,5 al 20,5%⁶⁶. Ésta es una complicación grave, que condiciona que hasta el 60% de los bebés puedan requerir marcapasos y del 15 al 22% pueden morir. La patogenia de la enfermedad no se ha dilucidado por completo, pero se ha puesto en evidencia un proceso inflamatorio iniciado por la apoptosis de cardiocitos que condiciona la expresión de Ro/SSA y La/SSB en la superficie celular, lo que lleva a una cascada inflamatoria y, secundariamente, a fibrosis, en tanto que los anticuerpos maternos inician mecanismos de cicatrización en estos tejidos⁸⁷. Los anticuerpos usualmente se trasladan al feto entre las semanas 18 y 24 de gestación⁸⁸. Por ello, en las madres de hijos con riesgo alto de desarrollar LN se recomienda la realización de ecocardiograma fetal a partir de las semanas 16 a 24 de gestación para identificar de manera temprana BCC u otras complicaciones tales como miocarditis, pericarditis y trastornos valvulares⁸⁹.

Consideraciones terapéuticas

En las madres con un alto riesgo de BCC, no está justificado el tratamiento profiláctico con esteroides y/o

plasmaféresis, pero se recomienda la búsqueda de esta complicación en los fetos⁸⁶. Los fetos con un bloqueo incompleto o inestable y/o asociado a miocarditis pueden ser los que más se beneficien del tratamiento. Sin embargo, el BCC de tercer grado es irreversible. Experimentalmente se han usado simpaticomiméticos para incrementar la frecuencia cardíaca; no obstante, estos fármacos no restauran la coordinación de la conducción del nodo auriculoventricular⁹⁰. Un enfoque terapéutico lógico es la disminución de los títulos de anticuerpos maternos y/o la reducción de la inflamación que puede producir lesión del sistema de conducción fetal. En numerosos estudios se han empleado esteroides (en su mayoría, dexametasona a diversas dosis) para tratar el BCC; sin embargo, no han sido útiles para revertir bloqueos cardíacos de tercer grado⁹¹, aunque se ha señalado que los esteroides pueden revertir la miocardiopatía dilatada que puede asociarse al BCC⁹². Un estudio retrospectivo de 39 fetos tratados con dexametasona o prednisona, y algunos con plasmaféresis, describió un efecto benéfico de la dexametasona en los pacientes con bloqueos cardíacos de segundo grado o incompletos, pero no en el grupo sin dexametasona⁹³. Por los datos disponibles, el tratamiento esteroideo materno no ha demostrado ser efectivo en la prevención o tratamiento del BCC y se asocia a diversos efectos adversos.

Conclusiones

En la actualidad el embarazo no debe necesariamente contraindicarse en las pacientes con lupus. Sin embargo, las parejas deben estar muy bien informadas sobre los riesgos de recaída de la enfermedad, tiempo óptimo de la concepción, posibles complicaciones maternas y fetales, así como sus consecuencias, a fin de que la gestación llegue a término sin problemas, para lo cual será preciso el abordaje interdisciplinario entre reumatólogos, ginecólogos, obstetras y perinatólogos.

Bibliografía

- Kaufman RL, Kitridou RC. Pregnancy in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1982;9:549-55.
- Donaldson LB, Álvarez RR. Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1962;83:1461-3.
- Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;20:87-118.
- Cervera R, Font J, Carmona F, Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun Rev.* 2002;1:354-9.
- Weetman AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid.* 1999;9:643-6.
- Moffett A, Loke YW. The immunological paradox of pregnancy: a reappraisal. *Placenta.* 2004;25:1-8.
- Saito S. Cytokine network at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol.* 2000;47:87-103.
- Bulla R, Fischetti F, Bossi F, Tedesco F. Feto-maternal immune interaction at the placental level. *Lupus.* 2004;13:625-9.
- Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:87-119.
- Lockshin MD, Reinitz E, Druzyn ML, et al. Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med.* 1984;77:893-8.
- Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, et al. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus. Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol.* 1986;13:732-9.
- Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1392-7.
- 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.
- Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flares in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum.* 1991;151:269-73.
- 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;35:133-8.
- Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus.* 1999;8:677-84.
- Saavedra MA, Carrillo SM, Xibille DX, Miranda JM, Cisneros M, Jara LJ. Comparative analysis of six systemic lupus erythematosus indexes during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2002;46 Suppl:323.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the Lupus Activity Index in Pregnancy scale. *Arthritis Rheum.* 2004;51:78-82.
- Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol.* 1990;17:771-6.
- Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:15-30.
- Zulman JI, Talal N, Hoffman G, Epstein WV. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1980;7:37-49.
- Houser MT, Fish AJ, Tagatz GE, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:409-13.
- Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int.* 1980;18:207-20.
- Jungers P, Dougados M, Pelissier C, et al. Lupus nephropathy and pregnancy. Report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med.* 1982;142:771-6.
- Bobrie G, Liote F, Houillier P, et al. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis.* 1987;9:339-43.
- Cortés-Hernández J, Ordi-Ros J, Paredes F, et al. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41:643-50.
- Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:713-20.
- Lê Thi Houng D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 62 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1997;36:772-7.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome during pregnancy: Maternal and fetal complications and their management. *IMAJ.* 2000;2:462-9.
- Buchanan NMM, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GRV. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: a review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:486-8.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3207-11.
- Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001;10:401-4.
- Harris EN. Antirheumatic drugs in pregnancy. *Lupus.* 2002;11:683-9.
- Østensen M, Østensen H. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 1996;23:1045-9.
- Janssen NM, Genta M. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch Intern Med.* 2000;160:610-9.
- Østensen M. Disease specific problems related to drug therapy in pregnancy. *Lupus.* 2004;13:746-50.
- Bernas B, Hill J. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1722-32.
- Johnson MJ. Obstetric complications and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:169-82.
- Branch DW, Andres R, Digre K, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1989;73:541-5.

40. Dekker GA, De Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1042-8.
41. Lê Thi Thong D, Tieulié N, Costedoat N, et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:273-8.
42. Oviyasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus.* 1991;1:19-25.
43. Packman DK, Lam SS, Nicholls K, et al. Lupus nephritis and pregnancy. *QJM.* 1992;83:315-24.
44. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, et al. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:258-63.
45. Carmona F, Font J, Cervera R, et al. 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.
46. Lê Thi Hounng D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single center. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:599-604.
47. Tandon A, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3941-6.
48. Repke JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus. *J Reprod Med.* 1998;43:350-4.
49. Singh AK. Lupus nephritis and the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Kidney Int.* 2000;58:2240-54.
50. Minakami H, Idei S, Koike T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Active lupus and preeclampsia: a life threatening combination. *J Rheumatol.* 1994;21:1562-3.
51. Buyon JP, Cronstein BN, Morris M, et al. Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *Am J Med.* 1986;21:194-200.
52. Buyon J, Tamerius J, Ondorica S, Young B, Abramson SB. Activation of the alternative complement pathway accompanies disease flares in systemic lupus erythematosus during pregnancies. *Arthritis Rheum.* 1993;35:55-61.
53. Lao TT, Leung BFH. Serum urate, complement 3 and pre-eclampsia in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988;29:7-13.
54. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1998;25:1526-30.
55. Gimovsky ML, Montoso M, Paul RH. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Obstet Gynecol.* 1984;63:686-92.
56. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Saca V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1014-9.
57. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum.* 2005;52:514-21.
58. Ramsey-Goldman R, Kutzer JE, Kuller LH, et al. Previous pregnancy outcome is an important determinant to subsequent pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:195-8.
59. Martínez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Graus A, et al. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996;5:113-9.
60. Loizou S, Byron MA, Englert HJ, et al. Association of quantitative anticardiolipin antibody levels with fetal loss and time of loss in systemic lupus erythematosus. *QJM.* 1988;68:525-31.
61. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to pregnancy loss in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Blood.* 1992;80:975-80.
62. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1985;313:152-6.
63. Kutteh WH, Lyda EC, Abraham SM, Wacholtz MC. Association of anticardiolipin antibodies and pregnancy loss in women with systemic lupus erythematosus. *Fertil Steril.* 1993;60:449-55.
64. Imbasciati E, Surian M, Bottino S, et al. Lupus nephropathy and pregnancy. A study of 26 pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus and nephritis. *Nephron.* 1984;36:46-51.
65. Petri M, Allbritton J. Foetal outcomes in lupus pregnancy: a retrospective case control study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 1993;20:650-6.
66. Lê Thi Hounng DT, Wechsler B, Piette JC, Bletry O, Godeau P. Pregnancy and its outcomes in SLE. *QJM.* 1994;87:721-9.
67. Johnson MJ, Petri M, Witter FR, Repke JT. Evaluation of preterm delivery in a systemic lupus erythematosus pregnancy clinic. *Obstet Gynecol.* 1995;86:396-9.
68. Kobayashi N, Yamada H, Kishiida T, et al. Hypocomplementaemia correlates with intrauterine growth retardation in systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol.* 1992;28:205-7.
69. Balasch J, Cervera R. Reflections on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome— the clinician's perspective. *Lupus.* 2002;11:467-77.
70. Derksen RHW, Khamashta MA, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1028-39.
71. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160:439-43.
72. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC, Scott JR. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: an update of the Utah experience. *Obstet Gynecol.* 1992;80:614-20.
73. Rosove MH, Tabsh K, Wasserstrum N, Howard P, Hahn BH, Kalunian KC. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol.* 1990;75:630-4.
74. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:122-7.
75. Mok CC, Wong RWS. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* 2001;77:157-65.
76. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81:668-72.
77. Committee on drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 1994;93:137-50.
78. Rayburn WF. Connective tissue disorders and pregnancy. Recommendations for prescribing. *J Reprod Med.* 1998;43:341-9.
79. Specer JP, González LS, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *Am Fam Phys.* 2001;64:119-26.80.
80. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med.* 2000;343:118-26.
81. Watson R, Lane AT, Barnett NK, et al. Neonatal lupus erythematosus. A clinical and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1984;63:362-78.
82. Burch JM, Lee LA, Westol WL. Neonatal lupus erythematosus. *Dermatol Nurs.* 2002;14:157-60.
83. Brucato A, Buyon JP, Horsfall AC, Lee LA, Reichlin M. Fourth international workshop on neonatal lupus syndromes and the Ro/SSA-La/SSB system. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:30-6.
84. Tseng CE, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:31-54.
85. Lee L. Neonatal lupus erythematosus. *J Invest Dermatol.* 1993;100:9S-13S.
86. Buyon JP, Clancy RM. Maternal autoantibodies and congenital heart block: mediators, markers and therapeutic approach. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33:140-54.
87. Clancy RM, Buyon JP. More to death than dying: apoptosis in the pathogenesis of SSA/Ro-SSB/La-associated congenital heart block. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004;30:589-602.
88. Ramsey-Goldman R, Hom D, Deng JS, Ziegler GC, Kahl LE, Oteen VD, et al. Anti-SS-A antibodies and fetal outcome in maternal systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1269-73.
89. McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1987;106:518-23.
90. Groves AMM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation.* 1995;92:3394-6.
91. Brear JMPJ, Visser GHA, Kruize AA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24:467-72.
92. Rider LG, Buyon JP, Rutledge J, Sherry DD. Treatment of neonatal lupus: case report and review of the literature. *J Rheumatol.* 1993;20:1208-11.
93. Salle S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2335-45.