

### "LUPUS Y EMBARAZO"

LUPUS AND PREGNANCY

ALBA P\*, ALVAREZ AD, CRESPO ROCA F\*\*\*.

#### LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) Y EMBARAZO

##### INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad auto inmune sistémica que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. En las últimas décadas la mejoría en la sobrevida y en la calidad de vida del LES ha conducido a un aumento en el número de embarazos en estas pacientes a lo largo de su enfermedad. En el pasado la recomendación era evitar el embarazo debido a las complicaciones maternas y fetales (1,2). En los últimos años el mejor conocimiento y control de la actividad de la enfermedad, la planificación cuidadosa del embarazo, así como el seguimiento y tratamiento por un equipo multidisciplinario han logrado resultados maternos y fetales exitosos (3,4).

##### EVALUACIÓN PRECONCEPCIONAL

La fertilidad no suele estar afectada por la enfermedad. La infertilidad en el LES esta asociada al uso de diferentes drogas, especialmente con ciclofosfamida (CF). El riesgo de desarrollar fallo ovárico por ciclofosfamida esta relacionado con la dosis total de la droga y su exposición a mujeres mayores de 35 años (5).

El manejo del embarazo en el LES debe comenzar antes de la concepción para optimizar el bienestar materno y fetal. La enfermedad por si misma no es una contraindicación al embarazo pero es importante identificar los factores de alto riesgo que incluyen: una historia obstétrica previa adversa, compromiso renal y cardíaco, hipertensión pulmonar,

enfermedad intersticial pulmonar, la actividad de la enfermedad, terapia con altas dosis de esteroide, AAF y síndrome antifosfolípido (SAF), anticuerpos Ro y La y multiparidad (6). La enfermedad debería estar inactiva al menos 6 a 12 meses previa a la concepción (7). La presencia de AAF esta asociada con trombosis materna y mortalidad fetal y la presencia de anta-Ro y anti-La puede causar bloqueo cardíaco en el 2% de los bebes (7, 8, 9,11). La insuficiencia renal crónica esta asociada con complicaciones obstétricas como desórdenes hipertensivos y abortos especialmente cuando ésta es severa (10). La enfermedad pulmonar restrictiva puede deteriorarse durante el embarazo debido a la compresión torácico por el crecimiento uterino.

En algunas situaciones el médico debería desaconsejar el embarazo . Las mujeres con actividad lúpica reciente o actual, con enfermedad renal pulmonar o cardíaca severa así como las pacientes con SAF y trombosis reciente especialmente arterial deberían evitar el embarazo (7, 9, 10, 11,13). La contraindicación absoluta del embarazo debe ser considerada en pacientes con hipertensión pulmonar sintomática que conduce a una mortalidad materna mayor al 30% durante el embarazo y el puerperio (14,15).

La medicación que el paciente esta recibiendo para el control de su enfermedad debe ser revisada. Las drogas consideradas seguras en el embarazo son: esteroides, azatioprina (AZA), ciclosporina A e hidroxicloroquina (HCQ). La HCQ ha sido utilizada con éxito en el embarazo y es un buen ahorrador de esteroides y su discontinuación se ha

Enviado 10/11/07 aceptado 20/12/07

\*Hospital Materno Neonatal. Càtedra de Medicina UHMI3. Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba-Argentina . \*\*\* Hospital Materno Neonatal, Universidad Católica de Córdoba.

Email: paulaalba@yahoo.com

asociado con brotes de la enfermedad (16-22). El Metotrexate, micofenolato mofetil y la ciclofosfamida son teratogénicos y deberían ser suspendidos 3 meses previos a la concepción y reemplazados por otra droga como azatioprina ya que la suspensión de éstas puede conducir a reactivaciones( Tabla 1)(16,17). Los antiinflamatorios no

y labeltol que deben ser cambiadas antes de la concepción o al comienzo del embarazo.

REACTIVACIÓN DEL LES EN EL EMBARAZO

Uno de los mayores riesgos de las madres con LES es la reactivación de la enfermedad

TABLA 1. MEDICACION EN EMBARAZO Y LACTANCIA

	Embarazo	Lactancia
Aine	Si *	Si
Hidroxyclo-roquina	Si	Si
Esteroides	Si	Si
Ciclosporina	Si	Si?
Azatioprina	Si	Si?
Micofenolato Mofetil	No	No
Metotrexate	No	No
Ciclofosfamida	No	No
Warfarina	No*	Si
Heparina	Si	Si
Aspirina ( Dosis Baja)	Si	Si
Anti-FNTa	No	No

Aine ( antiinflamatorios no esteroideos), FNTa ( Factor de necrosis Tumoral alfa), Aine \* ( evitar después de la semana 32); warfarina \* ( podría administrarse después del 1 trimestre)

esteroideos tradicionales como el diclofenac e ibuprofeno son generalmente seguros durante el embarazo pero deberían ser suspendidos después de la semana 34 de gestación debido al riesgo de cierre prematuro del ductus. Los nuevos antiinflamatorios, especialmente los inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2, deberían ser evitados debido a la falta de datos sobre su seguridad en el embarazo (16). Los antihipertensivos más utilizados en el LES son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina 2, los que están contraindicados en el embarazo debido a la asociación con disfunción renal en el feto. Las medicaciones antihipertensivas seguras en el embarazo incluyen la alfametildopa, nifedipina

durante el embarazo. Si la enfermedad se reactiva con mayor frecuencia en el embarazo es una pregunta no resuelta. Actualmente siete estudios prospectivos comparativos con población lúpica no controlada han sido publicados sin permitir una respuesta. En tres de ellos los brotes lúpicos fueron más frecuentes en el embarazo (22-24) mientras los cuatro restantes demuestran lo contrario (25-28). Sin embargo, el porcentaje de reactivación en pacientes lúpicas embarazadas fue aproximadamente del 50% en todos estos estudios. El riesgo de brote dependería del nivel de actividad materna de la enfermedad 6 a 12 meses antes de la concepción y del tratamiento previo con hidroxyclo-roquina (18, 24,29). Recientes series con una mejor

selección de pacientes han encontrado una menor frecuencia de reactivación y la mayoría de los brotes son leves y pueden ocurrir en cualquier momento del embarazo y el puerperio (30,31).

La definición de actividad del LES en el embarazo debe ser cuidadosa, ya que algunas manifestaciones clínicas propias del embarazo pueden confundirse con síntomas de actividad como las artralgias, mialgias, eritema en las eminencias malares y las palmas de las manos, edema de los miembros inferiores y cara y el síndrome de túnel carpiano. Algunos parámetros del laboratorio que son útiles en evaluar la actividad del LES se modifican en el embarazo: la eritrosedimentación globular se eleva, la hemoglobina desciende por la hemodilución, y los niveles de C3 y C4 se aumentan debido al aumento de la síntesis hepática inducida por los estrógenos (32). Escalas de actividad específicas del embarazo han sido establecidas (33,34). Sin embargo, estas escalas son utilizadas con propósitos de investigación y el médico debe tomar las decisiones terapéuticas basadas en la evaluación clínica.

La terapia específica para los brotes lúpicos depende de la severidad y el compromiso orgánico. El rash y la artritis pueden ser manejadas con antiinflamatorios no esteroideos, bajas dosis de prednisona e hidroxicloroquina. La serositis responde usualmente a bajas dosis de prednisona. El compromiso neuropsiquiátrico y renal requiere un tratamiento más agresivo con altas dosis de prednisolona o pulsos de esteroides y la utilización precoz de azatioprina como ahorrador de esteroides. (3, 16,32).

#### NEFRITIS LUPICA

La preexistencia de NL es un factor de riesgo importante para considerar un embarazo. La HTA y la insuficiencia renal son predictores de mal pronóstico materno y fetal y es difícil determinar si un aumento de la proteinuria o la aparición de HTA puede ser debidas al embarazo o a un brote renal. Este hecho puede explicar porque la incidencia de brotes renales en el embarazo y el puerperio es entre un 8 y 64 % en los diferentes estudios, mientras las reactivaciones que se acompañan de deterioro de la función renal son entre un 0 y un 23%(33-

41). Las diferentes definiciones de brote renal pueden explicar estas diferencias. La presencia de insuficiencia renal moderada a severa en la concepción aumenta el riesgo de desarrollar HTA severa y de deterioro de la función renal. En pacientes normotensos con un deterioro de la función renal leve y estable, el riesgo de progresión irreversible a insuficiencia renal es bajo. Por el contrario, si la función renal esta moderadamente deteriorada (creatinina sérica 1.4-3.0 mg/dl) el pronóstico es peor y un tercio de los pacientes tendrán un deterioro de la función renal persistente. Las pacientes con insuficiencia renal severa tienen un mal pronóstico materno y fetal (44,45,46).

La preeclampsia ha sido tradicionalmente definida por la presencia de HTA y proteinuria después de la semana 20 del embarazo. El riesgo de desarrollar preeclampsia esta aumentado en pacientes con LES comparado con la población general y éste es mayor con la presencia de enfermedad renal previa, HTA y AAF (47,48). Uno de los desafíos más comunes en las pacientes embarazadas con LES es diferenciar un brote renal de la preeclampsia. El diagnóstico diferencial es importante porque implica tratamientos diferentes y suele ser difícil ya que en algunos casos ambas condiciones pueden coexistir. Algunos parámetros clínicos y de laboratorio pueden ser útiles en distinguir estas diferentes condiciones (Tabla 2). La presencia de un sedimento urinario activo así como el aumento de los títulos de anticuerpos anti- ds-DNA y la disminución de los niveles de complemento sugieren un brote renal. Sin embargo, la respuesta al tratamiento empírico o la terminación del embarazo conducen a la respuesta (49).

El tratamiento del brote renal debe ser manejado activamente. Las terapias de primera línea en el embarazo incluyen el uso de esteroides, pulsos de metilprednisolona y azatioprina que pueden controlar formas de nefritis leves o permiten una ganancia de tiempo para la sobrevivencia fetal. Tanto la ciclofosfamida como el Micofenolato mofetil estan formalmente contraindicados durante el embarazo y no deberían ser utilizados a menos que peligre la vida materna (16,17).

El uso de terapia antiagregante para la prevención del desarrollo de preeclampsia ha sido ampliamente debatido. Sin embargo, un reciente meta análisis sugirió que baja dosis de aspirina tienen un beneficio leve a moderado en la prevención de la preeclampsia, especialmente

en los grupos de alto riesgo (50). En base a estos datos, el tratamiento con aspirina en pacientes con LES debería ser indicado a mujeres con historia de preeclampsia, HTA, enfermedad renal previa y AAF positivos. SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Los AAF se encuentran presentes en un 30 a un 40% de pacientes con LES y una proporción de ellos tiene o desarrolla SAF (51). Las complicaciones obstétricas y la trombosis son las principales manifestaciones del SAF (52). En el embarazo, los AAF se asocian con abortos recurrentes, muerte fetal, retardo de crecimiento intrauterino, oligoamnios, preeclampsia, síndrome HELLP, desprendimiento placentario y aumento del riesgo de trombosis (11). La historia obstétrica previa es uno de los factores predictores importantes del futuro resultado obstétrico (8,53). Las pérdidas del embarazo ocurren en más del 50% de mujeres con altos títulos de AAF con historia de al menos una muerte fetal (11). Un reciente meta análisis ha estudiado la relación entre los diferentes AAF ( anticoagulante lúpico (AL),

La terapia del embarazo en mujeres con SAF en el LES no difiere de la indicada a pacientes con SAF primario (Tabla 3.). Las opciones terapéuticas incluyen bajas dosis de aspirina y heparina (11,55-59). Todas las mujeres con AAF positivos deberían tomar bajas dosis de aspirina preconcepcional para disminuir los riesgos de aborto y preeclampsia ( 48,50).

La heparina a dosis anticoagulante esta indicada en pacientes con historia de trombosis previa en quienes la warfarina esta contraindicada durante la órgano génesis (64). En pacientes con antecedentes de historia obstétrica adversa, hay acuerdo en el tratamiento con dosis profiláctica de heparina más baja dosis de aspirina. Por otro lado, algunas pacientes con antecedentes de abortos tempranos han logrado buenos resultados solo con aspirina (60). La terapia debe ser individualizada y el médico debe discutir las diferentes opciones terapéuticas con el paciente. Una adecuada trombofilaxis es esencial en todas las pacientes con AAF positivos durante las 4 a 6 semanas del

TABLA 2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL PREECLAMPSIA-NEFRITIS LUPICA

	Preeclampsia	Nefritis Lúpica
Tensión arterial	Alta	Normal-alta
Plaquetas	Bajas/normal	Bajas/normal
Complemento	Normal	Bajo
Anti-ds-DNA	Normal-estable	Alto
Uricemia	Alto	Normal
Creatinina	Normal/alta	Normal/alta
Hematuria	Probable	Presente
Sedimento orina activo	No	Sí
Actividad LES extrarenal	No	Sí
Respuesta a esteroides	No	Sí

anticuerpos anticardiolipinas ( ACA) y los anti-B2glicoproteína I (AB2GPI) con la perdida recurrente del embarazo sin enfermedades autoinmunes conocidas. El AL, ACA Ig. G e Ig M mostraron una fuerte asociación con pérdidas recurrentes del embarazo antes de la semana 24 y los ACA Ig G con abortos tempranos (antes de la semana 13) (54).

postparto (60,61) . Las pacientes que reciben heparina deben recibir calcio y vitamina D para prevención de osteoporosis (60,61).

#### LUPUS NEONATAL

El LES neonatal esta asociado con la presencia de los anticuerpos anti-Ro y anti-La maternos y puede ocurrir independiente del diagnóstico materno e incluso en madres



asintomáticas. La complicación más severa es el bloqueo cardíaco congénito (BCC) que ocurre en el 2% de fetos de mujeres con anticuerpos anti-Ro positivos con una tasa de recurrencia del 16 al 20% en los embarazos subsiguientes (63-65). Este está asociado con una mortalidad del 24% al final de la infancia y los niños que sobreviven requieren marcapaso en el primer año de vida. El BCC ocurre entre las semanas 18 y 30 del embarazo y un ecocardiograma fetal debe ser realizado en este período para poder realizar una detección precoz del mismo. Una vez detectado el BCC completo no puede ser revertido. Algunos autores han sugerido el tratamiento efectivo con dexametasona en pacientes con bloqueo de segundo grado revirtiendo el mismo a primer grado (66). En pacientes que desarrollan *hydrops fetalis*, la dexametasona, el salbutamol y la digoxina tienen un papel en el tratamiento. Sin embargo, los beneficios fetales deben ser balanceados con el riesgo materno.

El rash del lupus neonatal se manifiesta con la aparición de lesiones inflamatorias anulares similares al lupus cutáneo subagudo, que aparecen posterior a la exposición solar en las primeras 2 semanas de vida en la cara y cuero cabelludo. El rash desaparece espontáneamente a los 6 meses. Otros hallazgos del lupus neonatal incluyen la elevación de las enzimas hepáticas y la trombocitopenia que suelen ser transitorias y asintomáticas.

#### MANEJO PRENATAL

El cuidado prenatal debería ser realizado por un equipo multidisciplinario que comprometa a obstetras de alto riesgo, internistas, y ecografistas. Todas las mujeres deben ser asistidas en la primera consulta con una prueba de embarazo positiva y una ecografía precoz debe ser realizada. La frecuencia de las visitas depende de la necesidad y el estado del paciente pero se requiere al menos una visita cada 3 semanas hasta la semana 28 y cada 15 días hasta la semana 34 y luego semanales. Es importante realizar ecografías para evaluar el crecimiento fetal y la ecografía doppler para evaluar el flujo de arterias uterinas deber realizarse en la semana 20 y 24 ya que es útil para predecir retardo de crecimiento intrauterino y preeclampsia. La evaluación de la ecografía doppler para el flujo de la umbilical es útil y debe realizarse con la frecuencia que el seguimiento obstétrico lo requiera, especialmente en presencia de

retardo de crecimiento, enfermedad activa, NL y AAF. También el registro de los movimientos fetales y el monitoreo fetal son importantes herramientas para evaluar bienestar fetal. La medición de los niveles de complemento, ds-DNA, recuento sanguíneo, el perfil bioquímico, sedimento urinario y proteinuria en muestra debe realizarse mensualmente en todas las pacientes con LES embarazadas. En pacientes con enfermedad renal preexistente, la recolección de orina de 24 hs debe realizarse para cuantificar la proteinuria y el aclaramiento de la creatinina o la realización de índice proteinuria/creatinina. El monitoreo de la glucemia y el control de la tensión arterial son mandatorios en pacientes que reciben esteroides (3,6).

#### CONCLUSIONES.

Los avances en el diagnóstico y en el tratamiento del LES han mejorado sustancialmente el pronóstico del embarazo en este grupo de pacientes. Sin embargo, una morbilidad significativa sigue existiendo. El consejo preconcepcional, una cuidadosa planificación y un estrecho seguimiento, evaluación y tratamiento adecuados, por un equipo multidisciplinario mejora considerablemente las posibilidades de un embarazo exitoso.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Donaldson LB, De Alvarez RR. Further observations on lupus erythematosus associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 1461-73.
2. Ellis FA, Bereston ES. Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952;65:170-6.
3. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:685-94.
4. 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.
5. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy.

TABLA 3. TRATAMIENTO DE SAF EN EMBARAZO

Situación Clínica	Recomendación
No historia de trombosis ni morbilidad obstétrica y AAF (+)	No hay evidencia: bajas dosis de aspirina
SAF : abortos recurrentes de 1 trimestre	Aspirina / Aspirina + heparina
SAF con historia previa de muerte fetal, preeclampsia severa, retardo de crecimiento uterino o desprendimiento placentario	Bajas dosis de aspirina preconcepcional. Comenzar con Heparina con prueba de embarazo (+) todo embarazo y puerperio ( Enoxaparina 40 mg/día o Dalteparin 5000 UI/día)
SAF con historia previa de trombosis venosa	Warfarina esta contraindicada en 1 trimestre por lo que deben cambiar por bajas dosis de aspirina + heparina ( Enoxaparina 40mg/ día o Dalteparin 5000 UI/día) cuya dosis se duplica a la semana 16-20
SAF con historia previa de trombosis arterial	Warfarina esta contraindicada en 1 trimestre y deben cambiar por heparina a dosis de anticoagulación + bajas dosis de aspirina. En casos de persistencia de síntomas neurológicos a pesar de heparina, puede comenzar warfarina a partir del 2 trimestre con RIN no mayor a 2.5. Estrecho control de anticoagulación
SAF con pérdidas del embarazo recurrente a pesar del tratamiento con heparina + aspirina	Tratamiento Empirico: Esteroides , Azatiporina, Hidroxicloroquina.

Ann Intern Med 1993; 119: 366-69.

6. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: Ten questions and some answers. *Lupus* 2008;17:416-420.

7. Clowse MEB, Magder LS, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52:514-521.

8. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM et al. A study of sixty pregnancies in patients with antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14: 131-136.

9. Ramsey-Goldman R, Kutzer JE, Kuller LH, et al. Pregnancy outcome and anti-anticardiolipin antibody in women with

systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1057-1069.

10. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15:148-155.

11. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management and controversies. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1333-1344.

12. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1832-1835.

13. Cuadrado MJ, Mendonca LLF, Khamashta MA et al. Maternal and fetal outcome in antiphospholipid syndrome pregnancies with a history of previous cerebral ischemia. *Arthritis Rheum* 1999; 42: S265.
14. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy. Mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102: 1133-1137.
15. Mc Millan E, Martin WL, Waugh J, et al. Management of pregnancy in women with pulmonary hypertension secondary to SLE and antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2002; 11: 392-398.
16. Ostensen M, Khamashta MA, Lockshin M et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209-227.
17. 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.
18. Clowse MEB, Magder L, Witter F et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006;54: 3640-7.
19. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* Dec 2008( Ahead of print).
20. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA et al. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996;55:486-88.
21. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48: 3207-11.
22. Mintz G, Nitz J, Gutierrez G, et al. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus: results of a multi-disciplinary approach. *J Rheumatol* 1986;13:732-9.
23. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin 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.
24. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993;36: 1392-97.
25. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy : the Hopkins lupus pregnancy center experience. *Arthritis Rheum* 1991;34: 1538-45.
26. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and puerperium. *Br J Rheumatol* 1996;35: 133-8.
27. Wong KL, Chan FY, Lee XP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. A prospective study. *Arch Intern Med* 1991;151: 269-73.
28. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD et al. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3941-6.
29. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebo -controlled study. *Lupus* 2001;10:401-4.
30. Cortes-Hernandez 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* 2002; 41: 643-650.
31. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:15-30.
32. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin N Am* 2007; 33:27-35.
33. Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int* 1980;18:207-220.
34. Jungers P, Dougados M, Pelissier C et al. Lupus nephropathy and pregnancy. Report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med* 1982;142:771-776.
35. 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.
36. Packham DK, Lam SS, Nicholls K et al. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med* 1992; 83:315-324.
37. Julkunem H. Renal lupus in pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1998;27: 80-83.
38. Huong DT, Wechsler B, Vauther-Brouzes D et al. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*

1994;87: 721-29.

39. Oviasu E, E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991;1:19-25.

40. Moroni G, Quaglini S, Banfi G et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:713-720.

41. 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* 2008; 1-7.

42. Zulman J, Tala N, Hoffman GS et al. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980;7: 37-49.

43. Bobrie G, Liote F, Houiller P et al. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:339-343.

44. Carmona F, Font J, Moga I et al. Class III-IV proliferative lupus nephritis and pregnancy: a study of 42 cases. *Am J Reprod Immunol* 2005;53:182..

45. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:89-94.

46. Day CJ, Lipkin GW, Savage COS. Lupus nephritis and pregnancy in the 21 st century. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 344-47.

47. Milne F, Redman C, Walker J et al. The preeclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *Br Med J* 2005;330: 576-580.

48. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112:359-372.

49. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Effects of lupus and antiphospholipid syndrome on pregnancy. *Yearb Obstet Gynecol* 2002; 10: 105-119.

50. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ et al. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia: A meta-

analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 1791-8.

51. Love PE, Santoro SA : Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in SLE and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990; 112: 682-698.

52. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International Consensus statement on an update of the clasification criteria for definitive antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 295-306.

53. Lima F, Buchanan NM, Khamashta MA et al. Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Seminars Arthritis Rheum* 1995; 25: 184-192.

54. Opatrny L, David M, Kahn SR, et al. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2214-21.

55. Derksen RH, Khamashta Ma, Branch DW. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1028-1039.

56. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriages for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18(2):CD002859.

57. Petri M, Qazi U. Management of the antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2006;32: 591-607.

58. Ruiz Irastorza G, Khamashta MA. Antiphospholipid Syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:287-97.

59. Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk Factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate análisis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 274-9..

60. Ruiz Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Treatment of pregnancy loss in Hughes syndrome: a critical update. *Autoimmun Rev* 2002; 1:298-304.

61. Ruiz Irastorza G, Khamashta MA. Management of thrombosis in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Am NY Acad Sci* 2005; 1051: 606-12.

62. Ruiz Irastorza G, Khamashta MA, Nelson-Piercy C et al. Lupus pregnancy: is heparin a risk factor for osteoporosis? *Lupus* 2001; 10:597-600.

63. Brucato A, Frassi M, Franchescini F et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001;44: 1832-35.

64. Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E et al. Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro and anti La antibody profiles in neonatal lupus. *Journal of Rheumatology* 2004;31: 2480-87.

65. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity, and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiology*

1998;31: 1658-66.

66. Saleeb S, Copel J, Friedman D et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the national history of autoantibody-associated congenital heart block : retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2335-45.