



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y EMBARAZO,
DESCRIPCION DE LAS COMPLICACIONES, SEGUIMIENTO
Y PARTICULARIDADES DEL MANEJO EN LA ETAPA
GESTACIONAL DE UN PROBLEMA CLINICO COMPLEJO**

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND PREGNANCY, DESCRIPTION OF
COMPLICATIONS, FOLLOW-UP AND PARTICULARITIES OF MANAGEMENT IN THE
GESTATIONAL STAGE OF A COMPLEX CLINICAL PROBLEM

Luigi Santucci Chacón
Universidad de Santander

Juan Camilo Velásquez Rodríguez
Universidad de Cartagena

Jesús David González Martínez
Universidad autónoma de Bucaramanga

Laura Kamila Pérez Alquichire
Universidad de Santander

Karina Estefany González Fuentes
Universidad de Santander

Paula Andrea Boada Pérez
Universidad de Santander

José Andrés González Martínez
Universidad Autónoma de Bucaramanga

María Paula Meléndez Pedraza
Universidad Autónoma de Bucaramanga

Juan Nicolas Ortiz Beltran
Universidad Autónoma de Bucaramanga

Diego Antonio Medina Ardila
Universidad de Santander

Laritz Johana Pérez Ardila
Universidad de Santander

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.13443

Lupus eritematoso sistémico y embarazo, descripción de las complicaciones, seguimiento y particularidades del manejo en la etapa gestacional de un problema clínico complejo

Luigi Santucci Chacón¹

luigisantucci9@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-8765-8689>

Universidad de Santander

Juan Camilo Velásquez Rodríguez

juancamilovelasquez17@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5134-8611>

Universidad de Cartagena

Jesús David González Martínez

jgonzalez781@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0009-8365-3480>

Universidad autónoma de Bucaramanga

Laura Kamila Pérez Alquichire

laurakamilaperez@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-2415-342X>

Universidad de Santander

Karina Estefany González Fuentes

estefanyg98@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-5002-562X>

Universidad de Santander

Paula Andrea Boada Pérez

paulaboadaperez@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-0801-8530>

Universidad de Santander

José Andrés González Martínez

jgonzalez56@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0005-2720-1958>

Universidad Autónoma de Bucaramanga

María Paula Meléndez Pedraza

mmelendez189@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0008-2824-8303>

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Juan Nicolas Ortiz Beltran

Jortiz373@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-0121-6175>

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Diego Antonio Medina Ardila

damedinaa27@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-2868-5331>

Universidad de Santander

Laritz Johana Pérez Ardila

Laritzap22@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-5908-8947>

Universidad de Santander

¹ Autor Principal

Correspondencia: luigisantucci9@gmail.com

RESUMEN

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica que afecta predominantemente a mujeres en edad reproductiva, lo que plantea desafíos adicionales debido a las complicaciones materno-fetales. Las principales complicaciones incluyen el parto prematuro, la preeclampsia y el síndrome antifosfolípido, entre otros, los cuales pueden aumentar el riesgo de pérdida fetal, crecimiento intrauterino retardado y complicaciones neonatales como el bloqueo cardíaco congénito. El manejo adecuado del LES en el embarazo requiere una planificación cuidadosa, control prenatal riguroso y un enfoque multidisciplinario. Se destaca el uso de medicamentos como la hidroxicloroquina para reducir la actividad de la enfermedad y los riesgos asociados, mientras que otros tratamientos deben evitarse debido a sus efectos teratogénicos. En el postparto, la lactancia materna se considera segura, y las complicaciones neonatales como el lupus neonatal suelen resolverse sin necesidad de intervención adicional.

Palabras Claves: lupus eritematoso sistémico (les), complicaciones materno-fetales, manejo multidisciplinario



Systemic lupus erythematosus and pregnancy, description of complications, follow-up and particularities of management in the gestational stage of a complex clinical problem

ABSTRACT

SLE is a multisystem autoimmune disease that predominantly affects women of reproductive age, presenting additional challenges due to maternal-fetal complications. The main complications include preterm birth, preeclampsia, and antiphospholipid syndrome, among others, which can increase the risk of fetal loss, intrauterine growth restriction, and neonatal complications such as congenital heart block. Proper management of SLE during pregnancy requires careful planning, rigorous prenatal monitoring, and a multidisciplinary approach. The use of medications like hydroxychloroquine is emphasized to reduce disease activity and associated risks, while other treatments should be avoided due to their teratogenic effects. In the postpartum period, breastfeeding is considered safe, and neonatal complications such as neonatal lupus typically resolve without additional intervention.

Keywords: systemic lupus erythematosus (SLE), maternal-fetal complications, multidisciplinary management

Artículo recibido 10 julio 2024

Aceptado para publicación: 16 agosto 2024



INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que cursa con manifestaciones mucocutáneas, manifestaciones hematológicas, enfermedades renales y neurológicas además de estar asociado a fenómenos inmunológicos como ANA positivo, complementos bajos, ADN bicatenario positivo, antígeno nuclear extraíble y anticuerpos antifosfolípidos (1, 2). Estos son los componentes centrales de los criterios de clasificación de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) que se muestran en la Tabla 1 (3). Una gran serie de casos de 1366 pacientes con lupus ha demostrado una alta incidencia de afectación renal y neurológica. La prevalencia de anomalías serológicas, incluida la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos, fue similar a la notificada por otros países, pero la prevalencia del síndrome antifosfolípido clínico fue baja (4).

Tabla 1. Criterios de clasificación de clínicas colaboradoras internacionales de lupus sistémico

Criterios clínicos	Criterios inmunológicos
Lupus cutáneo agudo	Anticuerpo antinuclear
Lupus cutáneo crónico	Anticuerpo anti-ADN
Úlceras orales o nasales	Anticuerpo anti-Smith
Alopecia no cicatricial	Anticuerpo antifosfolípido
Artritis	Complementos bajos (C3, C4 o CH50)
Serositis	Test de Coombs directo en ausencia de anemia hemolítica
Enfermedad renal	
Enfermedad neurológica	
Anemia hemolítica	
Leucopenia	
Trombocitopenia	

Requisitos: ≥ 4 criterios (al menos 1 clínico y 1 de laboratorio) o nefritis lúpica comprobada por biopsia con ANA o anti-DNA positivo

Epidemiológicamente, la prevalencia de LES es de aproximadamente 3,2 por 100000 de la población (5). La mayoría de los pacientes con lupus son mujeres y los hombres representan solo entre el 4% y el 18% de todos los pacientes. La edad media de aparición de la enfermedad en las mujeres es de aproximadamente 30 años, unos 10 años antes que en los hombres. Cabe señalar que el lupus puede afectar tanto a las mujeres prepúberes como a las posmenopáusicas, estas últimas a menudo

denominadas "lupus de aparición tardía" (6, 7). Dado que la enfermedad afecta con frecuencia a mujeres en edad reproductiva, es fundamental que tanto los obstetras como los reumatólogos comprendan la interacción entre la enfermedad, los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad y el estado del embarazo. La mayoría de las pacientes con lupus eritematoso sistémico pueden tener un embarazo exitoso, pero existe una mayor mortalidad materna y fetal y esta situación de alto riesgo impone una mayor carga económica y de atención médica (8, 9). Por lo tanto, se necesita una cuidadosa planificación del embarazo, atención prenatal, perinatal y posnatal junto con un cuidadoso control del recién nacido para reducir esta carga.

DESARROLLO

Consecuencias del LES en el embarazo

Ha habido una disminución significativa en las tasas de pérdidas de embarazo en pacientes con lupus. Más del 80-90 % de los embarazos dan como resultado nacidos vivos, lo que ha mejorado con el tiempo, pero sigue siendo inferior al de la población general (8, 10, 11).

1. Parto prematuro: La complicación más común del lupus es el parto prematuro, que puede ocurrir en aproximadamente un tercio de los pacientes (12, 13).

Los factores de riesgo para el parto prematuro incluyen una mayor actividad de la enfermedad (tanto clínica como serológica reflejada por títulos crecientes de dsDNA y complemento bajo), uso elevado de prednisona (que puede causar ruptura prematura de membranas), hipertensión y enfermedad tiroidea. Un estudio reciente de Clowse et al. (14) también observó que los niveles elevados de ácido úrico en suero se relacionan con partos prematuros. Esto, en parte, puede ser un reflejo de las enfermedades hipertensivas del embarazo, como la preeclampsia y la eclampsia, que se asocian con niveles elevados de ácido úrico.

2. Preeclampsia: Las pacientes con lupus tienen una alta tasa de resultados adversos del embarazo, que incluyen preeclampsia, pérdidas de embarazo y retraso del crecimiento intrauterino en comparación con la población general. Se ha observado que la preeclampsia ocurre a una tasa de aproximadamente 2 a 3 veces mayor en pacientes con lupus en comparación con aquellas sin lupus (15, 16).

Los factores de riesgo para la preeclampsia incluyen marcadores de enfermedad específicos de lupus y nefritis lúpica, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, trombocitopenia y niveles reducidos de

complemento, además de otros factores predisponentes como edad materna avanzada, antecedentes de enfermedad hipertensiva en el embarazo anterior, hipertensión preexistente, diabetes y obesidad (16, 17). La preeclampsia plantea un desafío clínico único dada la estrecha semejanza entre la preeclampsia y la nefritis lúpica, las cuales se caracterizan por el deterioro de la función renal, el aumento de la proteinuria, la hipertensión y la reducción del recuento de plaquetas.

El ácido úrico sérico, que está elevado en la preeclampsia, puede ayudar a diferenciar entre los dos. Kuc et al (18) realizó una revisión sistemática que evaluó 7 biomarcadores séricos (ADAM12, fβ-hCG, inhibina A, activina A, PP13, PIGF, PAPP-A) y ecografía Doppler de la vasculatura uterina en el primer trimestre para predecir la preeclampsia.

3. Pérdida del embarazo y anticuerpos antifosfolípidos: Los anticuerpos antifosfolípidos ocurren en una cuarta parte a la mitad de los pacientes con lupus.

En particular, estos anticuerpos pueden ocurrir sin lupus coexistente (síndrome antifosfolípido primario) y aún pueden presentar el mismo riesgo para el embarazo. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) sin síndrome antifosfolípido (SAF; definido en la Tabla 2) aumenta el riesgo de resultados adversos del embarazo, como retraso del crecimiento intrauterino y partos prematuros (19).

El síndrome antifosfolípido en sí está asociado con pérdidas de embarazo. Se cree que la fisiopatología está relacionada con la trombosis en la vasculatura uterina, así como con la unión de anticuerpos a los trofoblastos, células endoteliales y neuronales (20). Algunos autores incluso han asociado estos anticuerpos a trastornos del movimiento.

Tabla 2. Definición de síndrome antifosfolípido.

A. Criterios clínicos:

1. Trombosis vascular: una o más trombosis arteriales, venosas o de vasos pequeños

2. Morbilidad del embarazo

Una o más muertes fetales a las 10 semanas de gestación

o más Uno o más nacimientos prematuros antes de la semana 34 de gestación debido a eclampsia o insuficiencia placentaria

Tres o más pérdidas embrionarias antes de las 10 semanas de gestación

B. Criterios de laboratorio (los títulos deben ser positivos en 2 ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia)

1. Anticoagulante lúpico
 2. Anticuerpo anticardiolipina IgG o IgM en un título medio o alto (> 40)
 3. Anticuerpo contra la glicoproteína B2 IgG o IgM en medio o título alto (por encima del percentil 99)
-

El diagnóstico requiere al menos uno de los dos criterios clínicos y uno de los tres criterios de laboratorio.

La mayoría de los estudios coinciden en que existe un mayor riesgo de brote de lupus asociado con el embarazo. La mayoría de los estudios muestran un aumento de las tasas de brotes en un 25-65 % (15, 21). Un estudio reciente realizado por los investigadores de la Universidad Johns Hopkins utilizando el Hopkins Lupus Cohort mostró aproximadamente un aumento del 60 % en la tasa de brotes en mujeres embarazadas en comparación con pacientes no embarazadas; los brotes se definieron como cambios en la "Evaluación global del médico" de más de 1 desde la visita anterior. El estudio también observó una modificación significativa del efecto con la hidroxiclороquina, la razón de probabilidad ajustada para los no usuarios de hidroxiclороquina fue de 1,83 frente a la de los usuarios de 1,26 (21).

Se ha demostrado que la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción y la presencia de nefritis lúpica fueron predictores significativos de exacerbación durante el embarazo (22, 24). Por el contrario, las pacientes con 6 meses de enfermedad inactiva en el momento de la concepción y ausencia de enfermedad renal activa reducen significativamente las probabilidades de exacerbación durante el embarazo (25, 26). También se acepta generalmente que los brotes de lupus durante el embarazo son leves y generalmente involucran los sistemas musculoesquelético, tegumentario o hematológico (27). Finalmente, los brotes de lupus pueden parecer muy similares al propio estado de embarazo. Por ejemplo, las artralgiás, la fatiga, el letargo y la dificultad para respirar son comunes a ambos. Del mismo modo, ambos se asocian a citopenias, marcadores inflamatorios levemente elevados, etc.

Finalmente, cabe señalar que los brotes de novo de la nefritis lúpica son raros durante el embarazo, se observa que son <2 % en comparación con aproximadamente el 11 % entre aquellas con antecedentes

de enfermedad renal (incluidas las que estaban en remisión). Buyon et al. (28) también señaló que el C4 bajo al inicio del estudio también se asoció con un alto riesgo de brotes de novo.

Efectos del Lupus en el neonato

Lupus neonatal: El lupus neonatal es una condición temporal que dura aproximadamente de 6 a 8 meses después del nacimiento. Patológicamente, se debe a la adquisición pasiva de autoinmunidad a partir de autoanticuerpos maternos que atraviesan la placenta y, por lo tanto, duran hasta que los autoanticuerpos maternos permanecen en la circulación fetal(29, 30). Por lo general, se caracteriza por una erupción enrojecida junto con anomalías hematológicas y hepáticas. Se observa en alrededor del 10 % de los pacientes que suelen tener anticuerpos SSA (anti-Ro) y SSB (anti-La) positivos. En su forma más grave, se puede asociar con bloqueo cardíaco congénito e hidropesía fetal, pero también se asocia con defectos de conducción cardíaca, anomalías estructurales, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva (31).

Bloqueo cardíaco completo: Esta es la complicación más temida del lupus neonatal. Ocurre en aproximadamente el 2% de los recién nacidos cuyas madres tienen anticuerpos SSA o SSB. Sin embargo, las tasas de recurrencia oscilan entre el 16 y el 20% entre aquellas con un embarazo anterior que resultó en un recién nacido con bloqueo cardíaco completo. El bloqueo cardíaco completo produce mortalidad fetal en el 20% de los casos. Entre los supervivientes, el 70 % requiere la inserción de un marcapasos (32).

Las anomalías de la conducción se pueden detectar ya en el segundo trimestre del embarazo a partir de las 16 semanas de gestación. Sin embargo, hay informes de bloqueo cardíaco completo incluso en la fase posparto. A menudo, grados más bajos de retrasos en la conducción preceden al desarrollo de un bloqueo cardíaco completo, aunque se ha descrito un rápido desarrollo de bloqueo cardíaco completo (33).

Consideraciones de tratamiento

Resumen de evaluación y manejo de pacientes con lupus antes, durante y después del embarazo

Antes del embarazo y planificación del embarazo: Las mujeres deben hablar sobre su deseo de quedar embarazadas con el equipo médico que las atiende de manera temprana e, idealmente, debe planificarse. Se debe aconsejar a las mujeres que eviten el embarazo si tienen una de las comorbilidades de alto riesgo



asociadas con el lupus. Esto incluye hipertensión pulmonar grave, enfermedad pulmonar restrictiva grave, insuficiencia renal avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva avanzada, embarazo previo con preeclampsia grave, eclampsia o síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas) y accidente cerebrovascular reciente (34, 37). Las mujeres deben planear el embarazo durante un período de mínima actividad o reposo de la enfermedad. Como se discutió anteriormente, la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción es el predictor más fuerte de resultados adversos. Se debe utilizar un método anticonceptivo adecuado para garantizar la planificación del embarazo. Esto generalmente requeriría una discusión extensa con el ginecólogo a cargo. Si bien los anticonceptivos de barrera tienen tasas de falla más altas, las preparaciones hormonales pueden no ser adecuadas para aquellas personas con alto riesgo de trombosis.

Además de las investigaciones de rutina que se necesitan para la planificación del embarazo, se deben realizar investigaciones de laboratorio adicionales para definir serológicamente el lupus. Esto debe incluir evaluación de serologías de lupus, así como análisis de orina, complementos, anticuerpos de Sjogren y anticuerpos antifosfolípidos. Se recomienda la suplementación nutricional con ácido fólico para reducir los defectos del tubo neural. La mejora de la salud cardiovascular antes de la concepción (colesterol total, índice de masa corporal y presión arterial) se ha asociado con mejores resultados del embarazo (38).

Se ha demostrado que la hidroxicloroquina reduce las tasas de brotes de lupus en mujeres embarazadas. También se asocia con una menor actividad de la enfermedad. Su papel en la reducción del retraso del crecimiento no se ha establecido concretamente, pero puede reducir la aparición de bloqueo cardíaco completo en pacientes con anticuerpos SSA y SSB (39-42). La azatiopina y los esteroides (en la dosis más baja posible) se pueden continuar durante el embarazo. Los medicamentos como el metotrexato, el micofenolato y la ciclofosfamida son teratogénicos y deben suspenderse antes de la concepción. Hay datos muy limitados sobre el uso de belimumab y rituximab durante el embarazo.

Durante el embarazo: Es importante reconocer las características del brote de lupus o el lupus activo frente a las características de las complicaciones del embarazo, especialmente porque las dos pueden superponerse. Si el paciente está tomando hidroxicloroquina o antipalúdicos, estos deben continuar. Los brotes de lupus, en particular la artritis, se pueden tratar con analgésicos no esteroideos. Más allá de las

32 semanas de gestación, los AINE se asocian con el cierre prematuro del conducto arterioso y deben suspenderse. Si es necesario, se puede usar un curso corto con la dosis más baja posible de esteroides para el brote de lupus; los esteroides fluorados como la betametasona o la dexametasona no deben usarse más de una vez (43). La deficiencia de vitamina D se ha asociado con una alta actividad de la enfermedad y peores resultados del embarazo. Por lo tanto, se debe considerar la suplementación con calcio y vitamina D.

Anticuerpos antifosfolípidos: el manejo de pacientes con anticuerpos antifosfolípidos requiere la estratificación del riesgo y el uso de agentes antiplaquetarios/heparina. Los pacientes se estratifican en una de las tres categorías (15).

Los portadores asintomáticos (anticuerpos positivos sin complicaciones obstétricas ni trombosis previas) no suelen requerir ningún tratamiento; sin embargo, el uso de aspirina es común. Síndrome antifosfolípido obstétrico (anticuerpos positivos con complicaciones obstétricas previas pero sin trombosis): estas pacientes deben ser tratadas con una combinación de aspirina junto con dosis profilácticas de heparina.

Las pacientes con síndrome antifosfolípido establecido con trombosis previa requieren dosis terapéuticas de heparina durante todo el embarazo hasta aproximadamente 6 semanas después del parto.

* Se puede usar heparina de bajo peso molecular (como enoxaparina) en lugar de heparina no fraccionada. Warfarina al igual que los nuevos anticoagulantes orales estarían contraindicados.

Los pacientes con serologías de Sjogren positivas tienen mayor riesgo de bloqueo cardíaco. El lupus neonatal suele resolverse solo (43). El seguimiento de esta complicación debe comenzar a las 16 semanas de gestación y debe realizarse semanalmente hasta las 26 semanas y cada 2 semanas a partir de entonces. La ecocardiografía fetal está en el centro de dichas evaluaciones. Incluso los retrasos más leves en la conducción, como las prolongaciones de la PR, deben suscitar un debate. Se pueden probar los esteroides fluorados y los agonistas β para mejorar la supervivencia fetal. Inmunoglobulina intravenosa también se ha probado en tal situación, pero el mérito a menudo se debate.

La enfermedad hipertensiva en el embarazo es más común en pacientes con lupus que en las que no lo tienen. El tratamiento de esta enfermedad debe seguir las pautas obstétricas de rutina. Después del embarazo La lactancia materna se considera segura en pacientes con lupus. Como tal, los medicamentos

como la hidroxiclороquina, la azatioprina, el metotrexato y la prednisona tienen una transferencia muy limitada a la leche materna y pueden continuarse durante la lactancia (44). El lupus neonatal se resuelve solo y no necesita ninguna terapia.

CONCLUSIONES

Los resultados del embarazo en pacientes con lupus han mejorado considerablemente con el tiempo. Sin embargo, el lupus continúa presentando un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo y el embarazo aumenta el riesgo de brotes de lupus. Se necesita una comprensión profunda de los procesos fisiopatológicos involucrados y un equipo multidisciplinario desde la planificación cuidadosa del embarazo hasta el parto del feto. Igualmente el post parto y el seguimiento así como el manejo debe hacerse por un grupo multidisciplinario con la mayor experticia y profesionalismo que estos pacientes requieren (45-50).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144–50.
2. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun*. 2014;48–49:10–3.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677–86.
4. Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, et al. Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1997;6(9):690–700.
5. Malaviya AN, Singh RR, Singh YN, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1993;2(2):115–8.
6. Lim SS, Drenkard C. Epidemiology of lupus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):427–32.
7. Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2013.



8. 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(9):1709–12.
9. Petri M, Daly RP, Pushparajah DS. Healthcare costs of pregnancy in systemic lupus erythematosus: retrospective observational analysis from a US health claims database. *J Med Econ.* 2015;18(11):967–73.
10. Chakravarty EF, Nelson L, Krishnan E. Obstetric hospitalizations in the United States for women with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(3):899–907.
11. Clowse ME, Jamison M, Myers E, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(2):127.e1–6.
12. Yan Yuen S, Krizova A, Ouimet JM, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus (SLE) is improving: results from a case control study and literature review. *Open Rheumatol J.* 2008;2:89–98.
13. Clark CA, Spitzer KA, Nadler JN, et al. Preterm deliveries in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2127–32.
14. Clowse ME, Wallace DJ, Weisman M, et al. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1536–9.
15. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):215–26.
16. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391–403.
17. Chakravarty EF, Colon 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(6):1897–904.
18. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, et al. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(4):225–39.



19. Gomez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48–49:20–5.
20. Levy RA, Dos Santos FC, de Jesus GR, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome during pregnancy: diagnostic concepts. *Front Immunol.* 2015;7(6):205.
21. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Effect of pregnancy on disease fares in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):855–60.
22. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060–8.
23. 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(2):519–25.
24. Gladman DD, Tandon A, Ibanez D, et al. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol.* 2010;37(4):754–8.
25. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus fare in pregnancy. The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum.* 1991;34(12):1538–45.
26. Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009;18(4):342–7.
27. Petri M. The Hopkins Lupus Pregnancy Center: ten key issues in management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):227–35.
28. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Kidney outcomes and risk factors for nephritis (fare/de novo) in a multiethnic cohort of pregnant patients with lupus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(6):940–6.
29. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, et al. Neonatal systemic lupus erythematosus syndrome: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):469–76.
30. Klein-Gitelman MS. Neonatal lupus: what we have learned and current approaches to care. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(9):60-016-0610-z.
31. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):301–12.



32. Brito-Zeron P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, et al. Autoimmune congenital heart block: complex and unusual situations. *Lupus*. 2016;25(2):116–28.
33. Sonesson SE. Diagnosing foetal atrioventricular heart blocks. *Scand J Immunol*. 2010;72(3):205–12.
34. Pieper PG, Hoendermis ES. Pregnancy in women with pulmonary hypertension. *Neth Heart J*. 2011;19(12):504–8.
35. Hladunewich M, Hercz AE, Keunen J, et al. Pregnancy in end stage renal disease. *Semin Dial*. 2011;24(6):634–9.
36. Grewal J, Silversides CK, Colman JM. Pregnancy in women with heart disease: risk assessment and management of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014;10(1):117–29.
37. Aydin S, Ersan F, Ark C, et al. Partial HELLP syndrome: maternal, perinatal, subsequent pregnancy and long-term maternal outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(4):932–40.
38. Eudy AM, Siega-Riz AM, Engel SM, et al. Preconceptional cardiovascular health and pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2018;46:70.
39. Guillotin V, Bouhet A, Barnetche T, et al. Hydroxychloroquine for the prevention of fetal growth restriction and prematurity in lupus pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2018;85:663.
40. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1827–30.
41. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76–82.
42. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus*. 2001;10(6):401–4.
43. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, et al. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block. *Cardiol Rev*. 2014;22(6):263–7.

44. Noviani M, Wasserman S, Clowse ME. Breastfeeding in mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(9):973–9.
45. Petri M. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Apr;64:24-30. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.002. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31677989.
46. Moyer A, Chakravarty EF. Management of Pregnancy in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Aug;47(3):441-455. doi: 10.1016/j.rdc.2021.04.008. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34215373.
47. Fischer-Betz R, Haase I. Schwangerschaft bei Lupus erythematoses – ein Update [Pregnancy with lupus erythematosus-an update]. *Z Rheumatol*. 2020 May;79(4):359-366. German. doi: 10.1007/s00393-020-00772-9. PMID: 32236845.
48. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020 Aug;76(2):265-281. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32220510.
49. Rajendran A, Eudy AM, Balevic SJ, Clowse MEB. The importance of pregnancy planning in lupus pregnancies. *Lupus*. 2021 Apr;30(5):741-751. doi: 10.1177/0961203321989803. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33509066; PMCID: PMC8026487.
50. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, Boletis J, Frangou E, Houssiau FA, Hollis J, Karras A, Marchiori F, Marks SD, Moroni G, Mosca M, Parodis I, Praga M, Schneider M, Smolen JS, Tesar V, Trachana M, van Vollenhoven RF, Voskuyl AE, Teng YKO, van Leew B, Bertsias G, Jayne D, Boumpas DT. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32220834.

