



Introducción

A pesar de los avances en el tratamiento, las tasas de morbimortalidad materna y fetal siguen siendo un motivo de preocupación en el contexto de la gestación de las mujeres con lupus eritematoso sistémico (LES). La tasa de pérdida de embarazo ha disminuido del 43% al 17% en los últimos años. Sin embargo, estas mujeres tienen menos hijos en comparación con las personas no afectadas. Aunque en la mayoría de los embarazos se logran nacidos vivos, la enfermedad activa y la participación de órganos principales afectan negativamente los resultados.

Varios estudios de cohortes de los últimos 4 años han confirmado mayor riesgo de pérdida fetal, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia, en una relación de dos a seis veces más que la población en general. Además, la actividad del LES puede empeorar durante el embarazo y, a su vez, puede aumentar el riesgo de otras complicaciones maternas y fetales.

Las opciones de tratamiento durante el embarazo son limitadas a unos pocos fármacos seguros; por este motivo, para lograr resultados óptimos, es esencial un reconocimiento precoz de las complicaciones del embarazo, así como un enfoque multidisciplinario y un control riguroso.

Evaluación Previa a la Concepción en Mujeres con LES

El embarazo puede suponer un riesgo materno inaceptablemente alto, lo que justifica consejos para aplazar o evitar la gestación. Los métodos anticonceptivos naturales y de barrera tienen un menor índice de éxito y pueden ser insuficientes para mujeres con enfermedad activa.

La seguridad de los anticonceptivos orales ha sido documentada en 2 grandes ensayos controlados aleatorizados. Por otra parte, las pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos (APL) positivos tienen un riesgo alto de trombosis y deben evitar los anticonceptivos con estrógenos. Aunque los que sólo contienen progesterona son eficaces, tienen que utilizarse con prudencia a largo plazo ya que conducen a efectos negativos sobre la densidad mineral ósea, especialmente las formulaciones de depósito. En este sentido, el dispositivo intrauterino sigue siendo una opción viable y segura para muchas pacientes con LES.

Se destaca que debe asegurarse un control óptimo de la enfermedad durante al menos 6 meses antes de la concepción.

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	27/04	13/05



Situaciones en las que el Embarazo NO es Aconsejable en Pacientes con LES
Hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar sistólica > 50 mmHg)
Enfermedad pulmonar restrictiva severa (capacidad vital forzada < 1 L)
Insuficiencia renal avanzada (creatinina > 2.8 mg/dl)
Insuficiencia cardíaca previa
Preeclampsia grave anterior o síndrome HELLP a pesar del tratamiento

Situaciones en las que el Embarazo Debe Diferirse
Exacerbación de la enfermedad grave en los últimos 6 meses
Nefritis lúpica activa
Accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses

Evaluación de la Concepción en el LES

La enfermedad activa durante los 6 meses previos a la concepción, el antecedente de nefritis lúpica y la interrupción de los antipalúdicos pueden aumentar significativamente el riesgo de actividad del LES. Se han informado tasas de ataque muy variables (entre 25% y 65%). Los brotes de actividad renal y hematológica son más frecuentes que los musculoesqueléticos.

Las principales complicaciones obstétricas incluyen pérdidas fetales recurrentes, parto prematuro, RCIU y síndrome de lupus neonatal (SLN). La enfermedad activa y la nefritis lúpica aumentan el riesgo de pérdida fetal y otros resultados adversos. Asimismo, la proteinuria, la hipertensión arterial, la trombocitopenia y la presencia de APL son otros factores predictivos negativos para la supervivencia del feto. La patología tiroidea también se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro.

El riesgo de preeclampsia es más elevado en estas pacientes y afecta al 16% a 30% de los embarazos con LES. Los factores que predisponen a la preeclampsia incluyen la edad materna avanzada, el antecedente personal o familiar de preeclampsia, la hipertensión preexistente, la diabetes y la obesidad. En el LES los factores de riesgo adicionales específicos son el antecedente o la presencia de nefritis lúpica activa, los APL positivos, la disminución de los niveles de complemento y la trombocitopenia.



Uso de Medicamentos durante el Embarazo

La preocupación por presunta toxicidad a menudo conduce a la interrupción de terapias necesarias, con el consiguiente aumento de la actividad de la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se consideran seguros durante el primer y segundo trimestre; en cambio, el uso continuado después de las 32 semanas de gestación puede aumentar hasta 15 veces más el riesgo de cierre prematuro del conducto arterioso. Los datos sobre los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 en el embarazo son muy limitados y es mejor evitarlos.

La exposición a esteroides debe limitarse al mínimo posible durante el embarazo. Las dosis altas se asocian con mayor riesgo de diabetes, hipertensión, preeclampsia y ruptura prematura de membranas. Sin embargo, en caso de actividad de la enfermedad, se pueden utilizar pulsos cortos de metilprednisolona intravenosa a dosis altas. Las pacientes tratadas con esteroides a largo plazo también deben recibir dosis de estrés en el momento del parto. Se advierte que el uso de compuestos fluorados, como la dexametasona, se ha asociado con deterioro en el desarrollo neuropsicológico tardío.

La hidroxicloroquina se debe continuar en todas las embarazadas con LES. Múltiples estudios han demostrado los efectos beneficiosos incluyendo una reducción en la actividad de la enfermedad y en el riesgo de bloqueo cardíaco congénito y SLN, sin efectos adversos para el feto. Por el contrario, la suspensión dio lugar a un aumento de la actividad de la enfermedad.

La azatioprina es uno de los pocos agentes inmunosupresores para el que se ha documentado su seguridad durante el embarazo. La dosis debe limitarse a un máximo de 2mg/kg/día, para evitar citopenias e inmunosupresión del feto. De todos modos, un informe reciente mostró asociación con retraso en el desarrollo tardío. Otros medicamentos inmunosupresores, como los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) han sido reportados como seguros. La mayoría de los otros agentes, tales como ciclofosfamida, metotrexato y micofenolato, están contraindicados durante el embarazo y se deben suspender al menos 3 meses antes de la concepción. Los datos sobre los productos biológicos (rituximab o belimumab) durante el embarazo son muy limitados y se deben interrumpir antes de la concepción.

Los diuréticos pueden causar depleción de volumen materno con reducción de la perfusión útero-placentaria. El arsenal seguro contra la hipertensión durante el embarazo es limitado e incluye a hidralazina, metildopa, nifedipina y labetalol. El uso de dosis bajas de aspirina (AAS) como agente antiagregante plaquetario parece seguro durante el embarazo, pero los datos sobre otros antiagregantes son limitados.



La heparina no atraviesa la placenta y es el anticoagulante de elección durante embarazo; las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) tienen una eficacia y seguridad similar a la heparina no fraccionada (HNF). La warfarina debe evitarse durante el embarazo, sobre todo durante el primer trimestre, debido al riesgo de embriopatía. Los datos sobre los inhibidores directos del factor Xa (fondaparinux) son tranquilizadores, ya que no atraviesan la placenta en modelos *ex vivo*. Sin embargo, no pueden aún ser recomendados, en función de la ausencia de estudios comparativos directos y la falta de datos suficientes en modelos con animales. La ANMAT recomienda en general evitar su prescripción en el embarazo.

Los suplementos de calcio y vitamina D deben ser proporcionados de forma rutinaria a todas las embarazadas con LES, especialmente aquellas que reciben corticoides y heparina. Los bisfosfonatos deben ser discontinuados 6 a 12 meses antes del embarazo, porque pueden ocasionar hipocalcemia fetal y retraso del crecimiento.

Se destaca que el **manejo prenatal** requiere estrecha colaboración y enfoque multidisciplinario; en caso de exacerbación de la enfermedad, la presencia de anticuerpos específicos requiere estrategias definidas.

Síndrome Antifosfolípídico Obstétrico (SAFO)

La exposición a APL (anticoagulante lúpico [AL], anticardiolipina [ACL] anti-b2-glicoproteína-1 [anti-b2-GPI]) está presente en 25% a 55% de los pacientes con LES. El 20% a 25% de estas mujeres cumplen los criterios de síndrome antifosfolípídico (SAF) y el 5% a 6% pueden desarrollar SAF catastrófico durante el embarazo o puerperio.

Los APL se han asociado con múltiples complicaciones en el embarazo, como abortos involuntarios recurrentes en el primer trimestre, pérdida del feto en el segundo y tercer trimestres, aparición temprana de preeclampsia grave y partos prematuros. Se han relacionado con otras complicaciones obstétricas, como fracaso de la implantación, hematomas placentarios y desprendimiento prematuro de placenta. Cuando las complicaciones obstétricas ya mencionadas no se relacionan con trombosis sistémica, el síndrome se denomina SAFO.

El AL es el predictor más específico de riesgo en el embarazo, en comparación con los otros APL. Se recomiendan en general dosis bajas de AAS en mujeres asintomáticas con APL positivos y ningún evento trombótico o pérdida fetal. Asimismo, la heparina y otros compuestos relacionados ejercen otros efectos farmacológicos más allá de sus propiedades antitrombóticas y tienen propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

Recomendaciones del *American College of Rheumatology* para el SAFO

En mujeres con SAFO y sin trombosis previa, con abortos recurrentes (antes de las 10 semanas) se recomienda:

- Dosis bajas de AAS junto con HNF profiláctica (5000 a 7500 UI por vía subcutánea [SC] cada 12 h) o HBPM (enoxaparina, tinzaparina, bemiparina, dalteparina) en dosis profiláctica habitual SC cada 24 h).
- La tromboprofilaxis con warfarina o HBPM deberá continuarse hasta 6 semanas posparto.

En mujeres con SAFO y sin trombosis previa, con muerte fetal aislada o recurrente (después de las 10 semanas) o antecedente de parto prematuro (antes de las 34 semanas de gestación) por preeclampsia severa o insuficiencia placentaria, se recomienda:

- Dosis bajas de AAS + dosis profiláctica o intermedia de HNF (7500 UI SC cada 8 a 12 h) o HBPM en dosis profiláctica o intermedia (enoxaparina 40 ó 60 mg SC cada 24 h)
- La tromboprofilaxis con warfarina (o mejor, HBPM) deberá continuarse por 6 semanas posparto.

En mujeres con SAFO y trombosis previa, se recomienda:

- Dosis bajas de AAS + HNF SC en dosis terapéuticas (dividida cada 8 ó 12 h)
- HBPM (dosis terapéutica: enoxaparina 1mg/kg SC, odalteparina 100 U/kg SC cada 12 h o dalteparina 200 U/kg/día SC)
- La tromboprofilaxis (secundaria) con warfarina o HBPM (dosis terapéutica), se indicará por largo tiempo. El ACR también sugiere el uso de fondaparinux en rango terapéutico; con eventual monitoreo de la actividad del factor Xa. Esta estrategia de anticoagulación no forma parte de las indicaciones de fondaparinux aprobadas por ANMAT en Argentina.

Estudios *in vitro* han demostrado un efecto antitrombótico de los antimaláricos, en especial en pacientes con SAF y en particular cuando se asocia con LES. Bramham publicó una cohorte de mujeres con SAFO refractario, tratadas con prednisona en dosis bajas, además de AAS y heparina, que alcanzó un 61% de nacidos vivos; se señala que no hubo evidencia de la morbilidad materna en esa serie.

Existen muy pocos datos sobre la utilidad de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en SAFO, debido a su costo relativamente alto. Los pocos estudios y metanálisis publicados disponibles concluyen que no hay beneficios observados.

Un estudio demostró que las mujeres con SAF obstétrico también tenían niveles bajos de vitamina D, pero no se encontró correlación con complicaciones obstétricas. Los datos apoyan un potencial efecto beneficioso del suplemento de vitamina D en SAF y en casos refractarios de SAFO en combinación con las estrategias terapéuticas recomendadas.

Nefritis Lúpica Activa y Preeclampsia

La presentación de la nefritis lúpica puede variar de proteinuria asintomática leve hasta una insuficiencia renal rápidamente progresiva; esta afección puede ocurrir antes, durante o después de la gestación. El momento del diagnóstico puede influir en el resultado del embarazo y éste también puede afectar el curso de la nefritis lúpica.

Todos los embarazos en mujeres con nefritis lúpica deben planificarse, preferiblemente después de más de 6 meses de enfermedad quiescente. Los predictores de malos resultados obstétricos son:

- Creatininemia > 100 mmol/L (1.13 mg/dl)
- Proteinuria > 0.5 g/24 horas
- Presencia de SAF
- Hipertensión
-

La ciclofosfamida es tradicionalmente el agente de primera línea para la nefritis lúpica activa. Su uso se ha asociado con falla ovárica, pero se ha demostrado que la dosis total acumulada y la edad (> 32 años) son los más importantes predictores de la anovulación.

Algunos estudios han informado aumento de los brotes renales con el embarazo, mientras que otros estudios reportan que la enfermedad renal parece ser más común después del parto y que la actividad extrarrenal se produce predominantemente en el segundo y tercer trimestre. En un reciente estudio retrospectivo que incluyó 113 embarazos con LES (con 81 mujeres con nefritis lúpica antes del embarazo) se demostraron brotes de actividad renal sólo en el 15% de los embarazos y otro 15% hasta un año después del parto. Los brotes fueron más frecuentes en mujeres con enfermedad activa antes del embarazo o con remisión parcial.

La preeclampsia es más común en mujeres con LES que en la población general, la tasa de preeclampsia en mujeres con nefritis lúpica va desde el 9% hasta el 35%. A su vez, la



hipertensión es más común en mujeres con nefritis lúpica y se ha informado que se produce en el 44% de todos los embarazos.

En una revisión de embarazadas con nefritis lúpica se encontró que la proteinuria mayor a 0.5 g en 24 horas se asoció con una tasa de 57% de pérdida fetal, en comparación con los 9% en mujeres sin proteinuria. Distinguir entre la preeclampsia y la nefritis lúpica activa puede ser un desafío clínico, ya que ambas condiciones están asociadas con hipertensión, proteinuria, trombocitopenia e insuficiencia renal, aunque ciertos factores antiangiogénicos expresados en la preeclampsia podrían ser útiles en el futuro para la diferenciación.

Un estudio sugirió que los anticuerpos anti-ADN y la hipocomplementemia son más útiles para distinguir la preeclampsia de la nefritis lúpica activa. Los niveles del complemento son generalmente elevados en el embarazo; se ha demostrado su descenso en más del 50% en las gestaciones con actividad renal.

La biopsia renal no es aconsejable después de las 32 semanas de gestación. Aunque los primeros estudios informaron altas tasas de complicaciones (hematuria macroscópica en el 16.7%; hematoma perirrenal en el 4.4%). En una serie más reciente, se señalaron tasas de complicaciones similares a las mujeres no embarazadas.

La terapia de la nefritis lúpica debe centrarse tanto en el tratamiento de la enfermedad activa como en la prevención de un brote de esta afección. La anticoagulación profiláctica está indicada en las pacientes con síndrome nefrótico, debido a que el estado de hipercoagulabilidad inherente puede empeorar con el embarazo, conduciendo a mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Las opciones terapéuticas para la nefritis lúpica comúnmente se basan en los resultados de la biopsia renal; en pacientes no embarazadas este hecho es limitado. Por ejemplo, el micofenolato mofetil y la ciclofosfamida, que se utilizan con frecuencia para las formas proliferativas de nefritis lúpica, están contraindicados durante el embarazo. Ambos regímenes de inducción y mantenimiento se basan comúnmente en corticoesteroides, azatioprina e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), que tienen perfiles de seguridad aceptables durante el embarazo. La prednisona y la prednisolona son apropiadas para uso continuo durante todo el embarazo. Las dosis bajas (5 a 10 mg/día) pueden causar insuficiencia suprarrenal e hiperplasia del timo en los niños. Por otra parte, un estudio retrospectivo de cohortes de 476 mujeres que tomaron azatioprina en etapas tempranas del embarazo informó de un aumento de riesgo de defectos del tabique auriculoventricular, así como parto prematuro. Como resultado, la FDA asignó a la azatioprina en la categoría "D". Sin embargo, en pacientes con enfermedad bien



controlada con azatioprina, el tratamiento puede continuarse durante el embarazo para reducir al mínimo el riesgo de brotes.

La experiencia con ciclosporina y tacrolimus en el embarazo, proviene principalmente de estudios de pacientes con trasplante renal. La ciclosporina se utiliza con mayor frecuencia durante la gestación en comparación con el tacrolimus, debido a la experiencia y los datos de los modelos experimentales y los estudios en humanos que sugieren su uso seguro durante el embarazo. El riesgo de preeclampsia puede aumentar con estos agentes.

Si se confirma el diagnóstico de nefritis lúpica, los esteroides son el tratamiento de elección. La ciclosporina y el tacrolimus tienen mayor riesgo de hipertensión y diabetes gestacional. El micofenolato y la ciclofosfamida se deben suspender al menos 3 meses antes del embarazo por otro inmunosupresor con perfil de seguridad para la gestación. Las mujeres con proteinuria e hipertensión arterial pueden utilizar antihipertensivos alternativos seguros en el embarazo (nifedipina, amlodipina, labetalol, metildopa, doxazosina). Todas las mujeres con nefritis lúpica deben tomar una aspirina a dosis bajas, ya que se ha demostrado que reduce el riesgo de preeclampsia en un 17% y también se asocia con mejor supervivencia fetal y neonatal en las mujeres con nefritis lúpica. Si la madre o el feto se encuentran en riesgo, el parto puede ser la estrategia más apropiada, a partir de la semana 28, cuando el feto es viable. La frecuencia de hemodiálisis debe ser aumentada de cinco a siete veces por semana, con el objetivo de reducir los cambios acentuados de volumen o para alcanzar el objetivo prediálisis de una urea < 20 mmol/L. El seguimiento posterior al parto es esencial, ya que muchos brotes renales y complicaciones tromboembólicas ocurren dentro de los 6 meses siguientes. El enalapril puede ser utilizado en forma segura en la lactancia ya que no se excreta por la leche, si bien está formalmente contraindicado en el embarazo.

SLN

Es un proceso de autoinmunidad pasiva adquirida que afecta al feto, causado por el pasaje transplacentario de anticuerpos maternos (anti-SSA/Ro y anti-SSB/La). Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas y/o cardíacas, con ocasional asociación de alteraciones hepáticas, hematológicas o neurológicas, que van paralelas con la presencia de anticuerpos maternos en la circulación neonatal y tienden a resolver con la desaparición de los anticuerpos entre los 6 y los 8 meses de vida.

El lupus cutáneo neonatal es una dermatosis fotosensible no cicatrizal, ocurre en el 5% de las mujeres con anti-SSA/Ro. Normalmente aparece después de 2 semanas y se resuelve espontáneamente a los 6 u 8 meses.

Las manifestaciones cardíacas incluyen defectos de conducción, anomalías estructurales, cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, el problema más común es el **bloqueo cardíaco congénito (BCC)**, que conduce a elevada mortalidad fetal. Fisiopatológicamente la exposición a los anticuerpos anti-SSA/RO y anti-SSB/LA, conducen a fibrosis del sistema de conducción. Específicamente, los estudios de autopsia de los fetos que mueren con BCC han demostrado un infiltrado de macrófagos. En modelos *in vitro* se verifica liberación de macrófagos, mediado por el factor de necrosis tumoral alfa, con apoptosis de las células cardíacas fetales humanas.

El BCC se desarrolla entre la semana 18 y 24 de gestación. El ecocardiograma Doppler fetal sigue siendo la herramienta más utilizada para la detección temprana de un menor grado de bloqueo cardíaco. Todos los fetos expuestos deben ser controlados semanalmente entre las 16 y 26 semanas de gestación, así como 2 veces por semana a partir de entonces. La frecuencia cardíaca y el ritmo se determinan mediante Doppler o ecocardiografía en modo M, lo que permite la detección de BCC de segundo o tercer grado (se recuerda que el bloqueo de primer grado constituye una prolongación del intervalo PR \geq 150 ms, equivalente a más de 3 desviaciones estándar [DE] con respecto a la media). Al mismo tiempo, se evalúa la presencia de insuficiencia valvular mediante el Doppler, así como la presencia de hidropesía fetal o acumulaciones anormales de líquido.

La administración materna de corticoides fluorados, como la dexametasona, y los estimulantes beta-adrenérgicos se han utilizado para el tratamiento del BCC fetal para reducir el grado de bloqueo y/o prevenir o mejorar una miocardiopatía asociada. Sin embargo, los resultados no han sido congruentes y los beneficios tienen que confrontarse con mayor riesgo de RCIU y nacimiento prematuro. En un estudio prospectivo multicéntrico, no aleatorizado y de diseño abierto, que incluyó 30 embarazos con fetos expuestos a anti-SSA/Ro con distintos grados de BCC. Se administraron 4 mg diarios de dexametasona, con dosis acumulativas totales que van desde 28 mg hasta 532 mg (media \pm DE: 257 mg \pm 185 mg). En el grupo de administración de dexametasona, 22 correspondían a BCC de 3er grado; 6 casos, a 2do grado y otros 2, de 1er grado. El grupo de BCC de 3er grado no presentó mejoría y 5 fetos fallecieron. De los 6 fetos con BCC de 2do grado, uno progresó a tercer grado en el nacimiento y posteriormente murió; 3 mantuvieron el bloqueo de 2do grado en el nacimiento, 2 evolucionaron a BCC completo y 1 requirió marcapaso, aunque permaneció con bloqueo de 2do grado. Ambos fetos con BCC de 1er grado presentaron ritmo sinusal normal a los 7 días del tratamiento, sin regresión al suspenderlo. En conclusión, estos datos confirman el carácter irreversible del bloqueo de 3er grado y la progresión de 2do a 3er grado a pesar del uso de dexametasona. Un beneficio potencial de este fármaco es la reversión del BCC de 1er grado a ritmo sinusal normal, pero se deben sopesar los posibles efectos secundarios de los esteroides. El 40% de los fetos tratados con dexametasona fueron prematuros y/o pequeños para la edad gestacional, con persistencia al año de edad.



Se realizó un metanálisis de 15 estudios previos (93 casos fetales de BCC). Los autores concluyeron que la dexametasona administrada a la madre era insegura e ineficaz. La exposición prenatal a los esteroides puede ocasionar RCIU, macrocefalia y deficiencias del desarrollo neurológico a largo plazo, así como oligohidramnios.

La hidroxiclороquina reduce el riesgo cardiaco en fetos con SLN. Un estudio demostró que el fármaco disminuye en un 65% la recurrencia de BCC en embarazos posteriores. Un ensayo multicéntrico, prospectivo, observacional y controlado entre diciembre de 2004 y agosto de 2008, que tenía como objetivo primario valorar el efecto de la IgIV como preventiva de BCC, incluyó 24 pacientes embarazadas con anti-SSA/Ro, de las cuales 22 tenían antecedente previo de fetos con BCC de tercer grado. Se administró IgIV (400 mg/kg cada 3 semanas, de la semana 12 a la 21). De las 15 fetos tratados, 3 desarrollaron BCC de 3er grado, 2 interrumpieron el embarazo y uno necesito marcapaso, con similares resultados con el grupo control. **Se concluyó que las dosis y frecuencia de IgIV utilizadas en este estudio no fueron eficaces como terapia profiláctica del BCC en madres de alto riesgo.** Se especula que dosis más altas (hasta 400 mg/kg para 5 días consecutivos ó 2g/kg en una sola dosis) podrían tener mejores resultados; datos de un estudio de rama abierta mostraron efectos beneficiosos, mientras que 2 grandes ensayos controlados y aleatorizados dieron resultados negativos. El diseño del estudio, la dosis utilizada y las diferentes composiciones de la IgIV pueden haber contribuido a los resultados negativos.

En resumen, en la actualidad no existe un tratamiento satisfactorio establecido para BCC.

Bibliografía

1. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21:1271-1283.
2. Pisoni CN, Brucato A, Khamashta MA et al. Failure of Intravenous Immunoglobulin to Prevent Congenital Heart Block. *Arthritis Rheum* 2010;62 (4):1147–1152.
3. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Clinical Rheumatology* 2013; 27:435–447.
4. Alijotas-Reig J. Treatment of refractory obstetric antiphospholipid syndrome: the state of the art and new trends in the therapeutic management. *Lupus* 2013; 22:6-17.
5. Ostensena M, Clowseb M. Pathogenesis of pregnancy complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:591–596.

6. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 2011;38(6):1012–6.
7. Friedman DM, Kim MY, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol.* 2009;103(8): 1102–1106.
8. Day C, Hewins P, Hildebrand S. The role of renal biopsy in women with kidney disease identified in pregnancy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:201–206.
9. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;58(2):330-3.
10. Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
11. Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(7):647-54.
12. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, et al. Obstetric Nephrology: Lupus and Lupus Nephritis in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(12):2089-99.