

# Nefritis lúpica y embarazo

C. Gobbi, C. Danielsen, A.M. Babini, P. Alba

Servicios de Reumatología del Hospital Italiano de Córdoba y Sanatorio Allende. Cátedra de Medicina I y II UHMI N 3 Hospital Córdoba. Universidad Nacional de Córdoba. Hospital Ramón Carrillo, Santiago del Estero.

El manejo de nefritis lúpica (NL) en el embarazo representa un desafío diagnóstico y terapéutico para los médicos. El embarazo produce una serie de cambios fisiológicos que afecta al sistema inmune y al riñón que pueden producir un incremento de la actividad de la enfermedad, así como resultados maternos y fetales adversos como preeclampsia, muerte fetal o parto pretérmino. El bienestar materno y fetal debe ser monitorizado por un equipo multidisciplinario que incluya obstetras, reumatólogos y nefrólogos.

## Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el modelo de enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por el compromiso de múltiples órganos y actividad de la enfermedad fluctuante, que afecta principalmente a mujeres en edad fértil. En las últimas décadas, la mejoría en la supervivencia 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<sup>1,2</sup>. 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<sup>3,4</sup>. Sin embargo, las complicaciones maternas y fetales todavía están presentes. Entre los principales factores que contribuyen a éstas son: la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción, la presencia de nefropatía lúpica (NL), los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), los anticuerpos anti-SSA/Ro y anti-SSB/La y la hipertensión arterial (HTA) materna previa al embarazo<sup>3</sup>.

## Evaluación preconcepcional

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

El manejo del embarazo en el LES debe comenzar antes de la concepción para optimizar el bienestar materno y fetal. La enfermedad por sí misma no es una contraindicación para el embarazo, pero es importante identificar los factores de alto riesgo que incluyen: una historia obstétrica 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<sup>6</sup>. La enfermedad debería estar inactiva al menos 6 meses previa a la concepción<sup>7</sup>. La presencia de AAF está asociada con trombosis materna y mortalidad fetal y la presencia de anti-Ro y anti-La puede causar bloqueo cardíaco en el 2% de los bebés<sup>7,8,9,11</sup>. La insuficiencia renal crónica está asociada con complicaciones obstétricas como desórdenes hipertensivos y abortos especialmente cuando ésta es severa<sup>10</sup>. La enfermedad pulmonar restrictiva puede deteriorarse durante el embarazo debido a la compresión torácica por el crecimiento uterino.

En algunas situaciones, el médico debería desaconsejar el embarazo (Tabla 1). 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<sup>7,9,10,11,13</sup>. La contraindicación absoluta del embarazo debe ser considerada en pacientes con hipertensión pulmonar sintomática que conduce a una

## Correspondencia

E-mail: : paulaalba@yahoo.com

• Hipertensión pulmonar severa
• Enfermedad pulmonar restrictiva
• Insuficiencia cardíaca
• Insuficiencia renal crónica (creatinina >2,8 mg/dl)
• Preeclampsia severa en embarazo previo a pesar de tratamiento con aspirina y heparina
• Accidente cerebrovascular reciente (6 meses)
• Reactivación de la enfermedad reciente (6 meses)

**Tabla 1. Contraindicaciones del embarazo en LES.**

mortalidad materna mayor al 30% durante el embarazo y el puerperio<sup>14,15</sup>.

La medicación que el paciente está recibiendo para el control de su enfermedad debe ser revisada. Las drogas consideradas seguras en el embarazo son: esteroides, azatioprina (AZA), ciclosporina A e hidroxilcloroquina (HCQ). La HCQ ha sido utilizada con éxito en el embarazo y es un buen ahorrador de esteroides, y su discontinuación se ha asociado con brotes de la enfermedad<sup>16-21</sup>. El metotrexate, micofenolato mofetil y la CF son teratogénicos y deberían ser suspendidos tres meses previos a la concepción y reemplazados por otra droga como AZA, ya que la suspensión de éstas puede conducir a reactivaciones (Tabla 2)<sup>16,17,44,49</sup>. Un reciente estudio evaluó el efecto del cambio de micofenolato a AZA en pacientes con NL en remisión que planificaban embarazo, encontrando un bajo índice de reactivación y un pronóstico del embarazo favorable<sup>45</sup>.

Con la introducción del belimumab como terapia bio-

	Embarazo	Lactancia
AINE	Sí *	Sí
Hidroxilcloroquina	Sí	Sí
Esteroides	Sí	Sí
Ciclosporina	Sí	Sí?
Azatioprina	Sí	Sí?
Micofenolato mofetil	No	No
Metotrexate	No	No
Ciclofosfamida	No	No
Warfarina	No*	Sí
Heparina	Sí	Sí
Aspirina (dosis baja)	Sí	Sí
Anti-FNT $\alpha$	No?	No
Rituximab	No	No
Abatacept	No	No
Belimumab	No	No

AINE (antiinflamatorios no esteroideos), FNT $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa), AINE \* (evitar después de la semana 32); warfarina \* (podría administrarse después del 1º trimestre).

**Tabla 2. Medicación en embarazo y lactancia.**

lógica para LES, numerosas preguntas aparecen sobre su seguridad en el embarazo. Belimumab es considerado una droga categoría C en el embarazo y, acorde al fabricante, debería ser usado solo cuando el potencial beneficio a la madre justifique el potencial riesgo para el feto. La información de seguridad proviene de estudios en monos y datos de embarazos accidentales en estudios clínicos. En los estudios animales evidencian que hay un alto grado de pasaje placentario de la droga, mientras que en humanos no hay una relación definitiva entre belimumab y anomalías congénitas<sup>46,47,48</sup>. Estos datos provienen del fabricante, ya que no hay datos publicados en la literatura médica<sup>46,47</sup>.

Los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales como el diclofenac e ibuprofeno son generalmente seguros durante el embarazo, pero deberían ser suspendidos después de la semana 32 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<sup>16</sup>. 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 malformaciones y disfunción renal en el feto. Las medicaciones antihipertensivas seguras en el embarazo incluyen la alfametildopa, nifedipina y labetalol que deben ser cambiadas antes de la concepción o al comienzo del embarazo.

## Nefritis lúpica

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 pueden ser debidas al embarazo o a un brote renal. Este hecho puede explicar porqué 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%<sup>22-30,56-58</sup>. Las diferentes definiciones de brote renal pueden explicar estas diferencias. Moroni y cols. han definido como “brote nefrítico” al aumento del 30% de la creatinina plasmática con respecto al valor previo asociado a un sedimento urinario nefrítico y generalmente a un aumento de la proteinuria, y como

“brote proteinuria” al aumento de la proteinuria sin modificación de la creatinina plasmática. El aumento de la proteinuria se considera mayor a 2 g/d si la basal era menor a 3,5 g/d, y al doble del valor si la basal estaba en rango nefrótico. Usando estas definiciones, estos autores encontraron una prevalencia de brotes del 25%<sup>29</sup>. Es importante destacar que numerosos estudios han confirmado que la remisión de la enfermedad renal previa a la concepción es un importante predictor de pronóstico de NL en embarazo<sup>23,30-33</sup>. 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 está 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<sup>34,35</sup>. Un reciente metaanálisis que evaluó 37 estudios en 2751 embarazos con LES y NL, sugiere que tanto la NL como la presencia de AAF aumentan el riesgo de HTA materna y de partos prematuros<sup>36</sup>. Sin embargo, un reciente estudio retrospectivo evaluó embarazos en pacientes con LES con y sin NL, encontrando un número mayor de brotes renales en el grupo con NL pero iguales resultados en términos de nacidos vivos, partos pretérminos, preeclampsia y peso al nacer<sup>54</sup>.

Por otra parte, es importante destacar que el pronóstico de la mayoría de los brotes renales es bueno si se realiza un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado. La insuficiencia renal irreversible ha sido reportada entre un 0 y un 10% y la HTA persistente en un 13%<sup>24,25,29</sup>.

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 está aumentado en pacientes con LES comparado con la población general y éste es mayor con la presencia de enfermedad renal previa, HTA y AAF<sup>37,38</sup>. 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 3). La presencia de un sedimento urinario activo así como el aumento de los títulos de anticuerpos

	<b>Preeclampsia</b>	<b>Nefritis lúpica</b>
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

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial preeclampsia-nefritis lúpica.**

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<sup>39</sup>.

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 AZA que pueden controlar formas de nefritis leves o permiten una ganancia de tiempo para la sobrevivida fetal. Tanto la CF como el micofenolato mofetil están formalmente contraindicados durante el embarazo y no deberían ser utilizados a menos que peligre la vida materna<sup>16,17</sup>. Tacrolimus es un inhibidor de calcineurina que causa inmunosupresión por prevenir la activación de la célula T y la transcripción de interleuquina 2 que puede ser utilizado en el embarazo<sup>44,55</sup>. Recientemente, Webster y cols. reportaron el tratamiento con tacrolimus en NL en 9 pacientes como efectivo en brotes renales o para mantenimiento de una enfermedad estable en el embarazo<sup>49</sup>.

El uso de terapia antiagregante para la prevención del desarrollo de preeclampsia ha sido ampliamente debatido. Sin embargo, un reciente metaanálisis sugirió que bajas dosis de aspirina tienen un beneficio leve a moderado en la prevención de la preeclampsia, especialmente en los grupos de alto riesgo<sup>40</sup>. 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. Por otra parte, algunos estudios observacionales han evaluado la tromboprolifaxis con aspirina más heparina en pacientes con antecedentes previos de preeclampsia severa y en pacientes con enfermedad renal previa con una disminución significativa del desarrollo de preeclampsia<sup>41,42,43</sup>. Sin embargo, la heparina no es recomendada para la prevención de preeclampsia actualmente y otros estudios deberán confirmar estas observaciones.

## Manejo prenatal

El cuidado prenatal debería ser realizado por un equipo multidisciplinario que comprometa a obstetras de alto riesgo, internistas, y ecografistas. La visita preconcepcional debería incluir una historia obstétrica detallada, daño orgánico, laboratorio inmunológico reciente (AAF, anti-Ro/La, anti-ds-DNA, complemento), actividad de la enfermedad actual, historia médica de brotes recientes y factores de riesgo (diabetes, enfermedad cardiovascular, nefropatía, enfermedad tiroidea, hipertensión arterial, función renal). Todas las mujeres deben ser asistidas en la primera consulta con una prueba de embarazo positiva y debe ser realizada una ecografía precoz. 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<sup>50</sup>. Es importante realizar ecografías para evaluar el crecimiento fetal, y la ecografía doppler para evaluar el flujo de arterias uterinas debe realizarse en la semana 20 y 24 ya que es útil para predecir retardo de crecimiento intrauterino y preeclampsia<sup>51,52</sup>. 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<sup>53</sup>. 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 la realización de curva de tolerancia a la glucosa que debe realizarse a las 24-28 semanas de gestación y el control de la tensión arterial son mandatorios en pacientes que reciben esteroides<sup>3,6</sup>. El tratamiento preventivo con calcio y vitamina D debe ser realizado en pacientes que reciben esteroides, heparina o con riesgo alto para osteoporosis.

## Conclusiones

Los avances en el diagnóstico y en el tratamiento en el LES han mejorado sustancialmente el pronóstico del embarazo en este grupo de pacientes especialmente con NL. 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 las posibilidades de un embarazo exitoso.

## Bibliografía

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. *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 counter immune electrophoresis: 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* 2010; 69:20-8.
20. Buchanan NM, Toubi E, Khamashta MA et al. Hydroxycloquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:486-88.
21. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ et al. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy: double-blind and placebo -controlled study. *Lupus* 2001; 10:401-4.
22. Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int* 1980; 18:207-220.
23. 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.
24. 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.
25. Packham DK, Lam SS, Nicholls K et al. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med* 1992; 83:315-324.
26. Julkunem H. Renal lupus in pregnancy. *Scand J Rheumatol* 1998; 27:80-83.
27. Huong DT, Wechsler B, Vauther-Brouzes D et al. Pregnancy and its outcome in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1994; 87:721-29.
28. Oviasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991; 1:19-25.
29. Moroni G, Quaglini S, Banfi G et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:713-720.
30. 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):344-7.
31. 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.
32. Bobrie G, Liote F, Houiller P et al. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 1987; 9:339-343.
33. 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.
34. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy after lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:89-94.
35. Day CJ, Lipkin GW, Savage COS. Lupus nephritis and pregnancy in the 21 st century. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:344-47.
36. 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; 5:2060-8.
37. 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.
38. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention

- of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112:359-372.
39. Mackillop LH, Germain SJ, Nelson-Piercy C, Hughes GRV. Effects of lupus and antiphospholipid syndrome on pregnancy. *Yearb Obstet Gynecol* 2002; 10:105-119.
  40. 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.
  41. North RA, Ferrier C, Gamble C et al. Prevention of preeclampsia with heparin and antiplatelet drugs in women with renal disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35:357-62.
  42. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: Low molecular weight heparin plus low dose aspirin versus low dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy* 2006; 25:115-27.
  43. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by antiphospholipid antibodies. *Rheumatology* 2009; 48:3:246-9.
  44. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Current Opinion in Pharmacology* 2013; 13:1-6.
  45. Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2013 Jun 52 (6):1070-6.
  46. Auyeung-Kim DJ, Devalaraja MN, Migone TS et al. Development and peri postnatal study in cynomolgus monkeys with belimumab, a monoclonal antibody directed against B lymphocyte stimulator. *Reprod Toxicol* 2009; 28:443-55.
  47. GlaxoSmithKline. Use of Intravenous (IV) Benlysta in Pregnant Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) 2013.
  48. Peart E, Clowse MEB. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26:118-123.
  49. Webster P, Wardle A, Bramham K et al. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus* 2014; 0:1-5.
  50. Ateka-Barrutia O, Khamashta MA. The challenge of pregnancy for patients with SLE. *Lupus* 2013; 22:1295-1308.
  51. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable metaanalysis. *CMAJ* 2008; 178:701-11.
  52. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M et al. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Jan; 289(1):49-53.
  53. Morris RK, Malin G, Robson SC et al. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high risk population: Systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:135-42.
  54. Saavedra MA, Cruz-Reyes C, Vera Lastra O et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2012; 31:813-19.
  55. Hannah J, Casian A, D'Cruz D. Tacrolimus use in lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2016 Jan; 15(1):93-10.
  56. De Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR et al. Understanding and managing pregnancy in patients with lupus. *Autoimmune Dis*. 2015; 2015:943490.
  57. Lv J, Wang W, Li Y. Clinical outcomes and predictors of fetal and maternal consequences of pregnancy in lupus nephritis patients. *Int Urol Nephrol*. 2015 Aug; 47(8):1379-85.
  58. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus: A cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 163(4):153-63.