



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“Efecto de la hidroxiclороquina sobre la aparición de preeclampsia en las
pacientes gestantes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico
tratadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los
Reyes durante el período 01.01.2016 a 31.12.22”**

T E S I S

**para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA. ALINA SANTIAGO DÍAZ

DR. MARIO ROBERTO RODRIGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Ginecología y Obstetricia

DRA. MARÍA DEL CARMEN ZAMORA MEDINA
Asesora de Tesis

DR. LUIS EDUARDO DEL MORAL TRINIDAD
Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



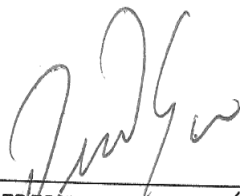
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

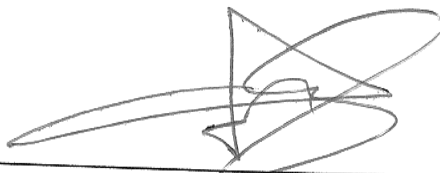
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

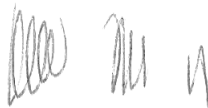
AUTORIZACIÓN DE TESIS:
"EFECTO DE LA HIDROXICLOROQUINA SOBRE LA APARICIÓN DE
PREECLAMPSIA EN LAS PACIENTES GESTANTES CON DIAGNÓSTICO DE
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO TRATADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES DURANTE EL
PERÍODO 01.01.2016 A 31.12.22"



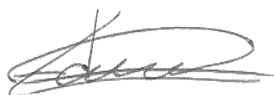
DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y
Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. MARÍA DEL CARMEN ZAMORA MEDINA
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. LUIS EDUARDO DEL MORAL TRINIDAD
Asesor metodológico de Tesis

Dedicatoria

A mis padres, mi hermano y mi abuela Ninfa, quienes han sido mi inspiración, mi refugio en los momentos más oscuros y cuando creía que no lo lograría, sin ustedes nada de esto valdría la pena. Este logro es para todos ustedes.

A mi bebé canino que sé que desde el cielo de perritos me acompañó en cada paso de este camino llamado residencia.

A Jonathan y Ragnar por abrirme las puertas de su hogar y cuidar de mí al estar tan lejos de casa.

A mis amigos de la residencia por haberme hecho sentir en casa y formar conmigo un nuevo tipo de familia, en especial a aquellos que me acompañaron en los momentos más difíciles en donde me sentía perdida, ustedes saben quienes son.

Y sobre todo a quien me introdujo a este apasionante tema, eternamente agradecida con mi directora de tesis, mil gracias por el apoyo y toda la confianza.

Índice

Dedicatoria	3
Índice	4
Resumen	5
Abstract	6
Antecedentes	7
Justificación	10
Metodología	10
Resultados	12
Discusión	17
Conclusión	21
Referencias	21

Resumen

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por periodos de actividad y remisión, que predomina en mujeres de edad reproductiva. El embarazo en mujeres con LES se considera de alto riesgo por su asociación más frecuente con desenlaces perinatales adversos, como parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y preeclampsia. La prevalencia de esta última en mujeres con LES es del 7.2%. Una de las estrategias con las que se cuenta para reducir el riesgo de complicaciones es la implementación de un adecuado tratamiento farmacológico en donde se considera a la hidroxicloroquina como pilar de tratamiento por contar con diferentes efectos benéficos para el binomio. El propósito del siguiente estudio fue evaluar el efecto de la hidroxicloroquina (HCQ) sobre la aparición de preeclampsia en pacientes embarazadas con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPer) en el periodo comprendido del 01.01.2016 al 31.12.2022.

Métodos: Se trató de un estudio de cohorte retrospectiva en donde se incluyeron todas las gestantes mayores de 18 años con embarazo único y diagnóstico previo de LES de acuerdo a los criterios de SLICC 2012 y que hayan recibido al menos una visita prenatal en el INPer en el periodo enero 2016- diciembre 2022, con una fecha de resolución en INPer hasta el 31 de diciembre de 2022. Se compararon la prevalencia de preeclampsia en pacientes con LES de acuerdo a la exposición a HCQ durante el embarazo. Además, se analizó su efecto sobre el riesgo de brotes de actividad y riesgo de malformaciones congénitas en pacientes expuestas a HCQ. El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS V24, se calcularon diversas medidas para analizar los resultados obtenidos en este estudio.

Resultados: Se incluyeron 137 mujeres, con una mediana de edad de 28 años, en donde el 38.7% (n=53) de las pacientes tenían el diagnóstico de LES de más de 10 años. La edad de resolución fue de 37 semanas. La prevalencia de preeclampsia fue de 16.2% (n=22). Del total de gestantes, 51.09% (n=70) se expusieron a HCQ y el 48.9%% (n=67) no se expusieron a HCQ, las gestantes con HCQ tuvieron mayor prevalencia de preeclampsia (18.6% vs 13.6%). En regresión logística, el uso de HCQ no disminuyó el riesgo de preeclampsia (OR 0.752 IC 95% 0.203-2.785 p= 0.669). No se registraron defectos de nacimiento en el grupo expuesto a HCQ.

Conclusiones: Este estudio demostró que el uso de HCQ durante el embarazo no incrementa el riesgo de preeclampsia, pero tampoco ejerció algún efecto protector en las pacientes INPer, no obstante, esto puede atribuirse a la falta de estandarización en la dosis, momento de inicio del fármaco, así como el desconocimiento sobre el grado de actividad de la enfermedad previo a la concepción.

Abstract

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by periods of activity and remission, which predominates in women of reproductive age. Pregnancy in women with SLE is considered high risk due to its more frequent association with adverse perinatal outcomes, such as preterm delivery, intrauterine growth restriction (IUGR), and preeclampsia. The prevalence of the latter in women with SLE is 7.2%. One of the strategies available to reduce the risk of complications is the implementation of an adequate pharmacological treatment where hydroxychloroquine is considered as a mainstay of treatment because it has different beneficial effects for the couple. The purpose of the following study was to evaluate the effect of hydroxychloroquine (HCQ) on the appearance of preeclampsia in pregnant patients diagnosed with systemic lupus erythematosus treated at the Isidro Espinosa de los Reyes National Institute of Perinatology (INPer) in the period from 01.01 .2016 to 12.31.2022.

Methods: This was a retrospective cohort study that included all pregnant women older than 18 years with a singleton pregnancy and a previous diagnosis of SLE according to the SLICC 2012 criteria and who had received at least one prenatal visit at the INPer in the period January 2016-December 2022, with a resolution date in INPer until December 31, 2022. The prevalence of preeclampsia in patients with SLE was compared according to exposure to HCQ during pregnancy. In addition, its effect on the risk of activity flares and risk of congenital malformations in patients exposed to HCQ was analyzed. The statistical analysis was carried out in the statistical package SPSS V24, various measures were calculated to analyze the results obtained in this study.

Results: 137 women were included, with a mean age of 28 years, where 38.7% (n=53) of the patients had been diagnosed with SLE for more than 10 years. The age of resolution was 37 weeks. The prevalence of preeclampsia was 16.2% (n=22). Of the total number of pregnant women, 51.09% (n=70) were exposed to HCQ and 48.9% (n=67) were not exposed to HCQ. Pregnant women with HCQ had a higher prevalence of preeclampsia (18.6% vs 13.6%). In logistic regression, the use of HCQ did not reduce the risk of preeclampsia (OR 0.752 95% CI 0.203-2.785 $p=0.669$). No birth defects were recorded in the group exposed to HCQ.

Conclusions: This study demonstrated that the use of HCQ during pregnancy does not increase the risk of preeclampsia, but neither did it exert any protective effect in INPer patients, however, this can be attributed to the lack of standardization in the dose, time of initiation of the drug, as well as the lack of knowledge about the degree of activity of the disease prior to conception.

Efecto de la hidroxiclороquina sobre la aparición de preeclampsia en las pacientes gestantes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico tratadas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes durante el período 01.01.2016 a 31.12.22

Antecedentes

Las enfermedades autoinmunes representan un grupo heterogéneo de trastornos que se presentan como resultado de la desregulación de la homeostasis inmune y la pérdida de la autotolerancia. La importancia de estas radica en que cerca del 80% de la población afectada son mujeres que se encuentran en la edad reproductiva.¹ Este trabajo de investigación se centra en una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes: el lupus eritematoso sistémico, considerado como una enfermedad autoinmune, crónica, multisistémica y compleja, con heterogeneidad en su presentación clínica, curso evolutivo y pronóstico.¹ Esta patología se caracteriza por tener periodos de actividad seguido de periodos con remisión de la misma, en donde el principal evento fisiopatológico es la producción de autoanticuerpos con formación de inmunocomplejos y consecuente daño a órgano blanco.²

La prevalencia del lupus eritematoso sistémico se ha estimado en 30-50 por cada 100,000 personas, lo que equivale a 500,000 pacientes en Europa y 250,000 en Estados Unidos de América.³ La población mayormente afectada son las mujeres en edad reproductiva, impactando sobre su futuro reproductivo, que, si bien las tasas de fertilidad son similares a la población sana, los embarazos de las mujeres con lupus están sujetos a diversos resultados adversos, tales como pérdida gestacional, parto pretérmino, RCIU, así como preeclampsia.^{2,3} La evidencia muestra que hasta un 24.3% de las gestantes presentaron parto pretérmino con una edad gestacional media de 36.5 semanas; asimismo se estima una tasa de RCIU del 13.2% y para preeclampsia del 7.2%.⁴

El objetivo principal del manejo terapéutico de LES es reducir el daño a órgano blanco al mantener inactiva la enfermedad. Para el caso de la mujer embarazada con lupus, se añaden objetivos más específicos como: prevenir o suprimir la actividad de la enfermedad en la paciente con LES antes y después de la concepción; minimizar las consecuencias del tratamiento del LES sobre el feto; equilibrar los riesgos de la medicación y los riesgos de enfermedades no tratadas; y centrar la atención de la paciente en un equipo interdisciplinario.^{5,6}

Actualmente existen múltiples fármacos para el tratamiento de LES, no obstante, algunos de estos se consideran incompatibles con la gestación, ameritando su interrupción inclusive

antes de la búsqueda del embarazo.^{6,7} Derivado de lo anterior, se ha indagado sobre cuál es el manejo terapéutico ideal para la gestante con LES, en donde se ha considerado seguro el uso de glucocorticoides, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina e hidroxicloroquina, siendo este último uno de los fármacos que mayores beneficios ha demostrado incluyendo la disminución de brote lúpico durante el embarazo, RCIU, preeclampsia, así como recurrencia de nefritis lúpica.^{6,8}

En pacientes no embarazadas, la HCQ ha mostrado disminuir la presencia de brotes de la enfermedad, el riesgo de nefritis lúpica y el daño que pueda perpetuar sobre la función renal, así como la mortalidad, por lo que actualmente se considera una de las piedras angulares del tratamiento en estos pacientes.⁹ Esto lo logra a través de múltiples mecanismos tales como la inhibición de la acidificación lisosomal, fagocitosis, proteólisis, presentación de antígenos y quimiotaxis, disminución de la producción de citoquinas proinflamatorias y prostaglandinas, inhibición de las metaloproteinasas de la matriz, bloqueo del receptor de células T y B y señalización del receptor tipo toll, estabilización del ADN, absorción y prevención de reacciones cutáneas a la luz ultravioleta. Asimismo, se ha encontrado efecto antitrombótico en aquellas pacientes con positividad para anticuerpos antifosfolípidos o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.^{10,11}

Si bien, la HCQ está clasificada como categoría C por la FDA, actualmente se reconoce que su uso durante la gestación es seguro.¹² El uso de la HCQ en la mujer embarazada está documentado desde los primeros años de la década de 1990, inicialmente basado en una pequeña serie de casos y un ensayo aleatorizado en donde se observó que en aquellas mujeres en donde se suspendía el consumo de HCQ se asociaba con mayor riesgo de activación de la enfermedad durante el embarazo.^{5,9} En contraste, aquellas mujeres que continuaban con dicho fármaco durante la gestación tenían menor riesgo de presentar eventos trombóticos, parto pretérmino, preeclampsia, nefritis lúpica, así como activación de la enfermedad a otros niveles. Se ha comprobado que el consumo de HCQ en la mujer gestante disminuye la pérdida del embarazo en un 17% así como la activación de la enfermedad en un 47%. Sin embargo, al analizar el efecto que tiene la HCQ sobre el parto pretérmino y la preeclampsia dependerá del grado de actividad presente en el primer trimestre.⁹

Con respecto al efecto que tiene el uso de HCQ sobre los resultados maternos, específicamente sobre el desarrollo de preeclampsia, Saavedra y colaboradores realizaron un estudio de cohorte prospectivo de enero 2009 a diciembre 2018 en donde se estudiaron 316 embarazos de más de 20 semanas encontrando que el 14.5% presentaron preeclampsia.

Al analizar la medicación que recibían estas pacientes se observó que las mujeres que no desarrollaron preeclampsia recibieron antimaláricos con mayor frecuencia en comparación con las mujeres que presentaron preeclampsia (84.8% vs 68.2%, $p=0.007$).⁸

Un punto importante a considerar es que el uso de HCQ no parece asociarse con un aumento en el riesgo de defectos congénitos.⁷ Kaplan y colaboradores presentaron una revisión sistemática y metaanálisis con 800 infantes expuestos a hidroxicloroquina durante el primer trimestre y 1080 no expuestos. En este estudio no se encontró un incremento estadísticamente significativo en la aparición de malformaciones congénitas mayores, craneofaciales, cardiovasculares, genitourinarias o del sistema nervioso central. De igual forma, tampoco se demostró una diferencia significativa entre el grupo expuesto y el no expuesto con respecto a la muerte fetal intrauterina.¹⁰ Por otro lado, en el estudio elaborado por Berad y colaboradores también demostró que el uso de hidroxicloroquina en el primer trimestre de embarazo no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas.¹³

En la actualidad no se encuentra estandarizada la dosis recomendada de HCQ durante el embarazo, la importancia de esto radica en el hecho de que se ha encontrado una relación entre los niveles séricos y el riesgo de activación de la enfermedad. La vida media de eliminación de la HCQ es de aproximadamente 11 días con una detección en plasma de hasta 42 días.¹³ Si bien los lineamientos más recientes sugieren una dosis de HCQ de 5 mg/kg/día¹⁴ en pacientes no embarazadas, diferentes autores han intentado definir cuáles son los valores ideales en la población gestante encontrando que los niveles por arriba de 500 ng/ml se asocia con una disminución de riesgo de brote lúpico de 60%, por el contrario, concentraciones <100 ng/ml incrementa el riesgo de activación. Al extrapolar esta situación a la embarazada se hace aún más complejo, esto debido a los múltiples cambios presentes durante el embarazo que pueden modificar la concentración plasmática de los fármacos, dentro de estos cambios se puede mencionar al incremento de volumen, así como de la tasa de filtrado glomerular.^{15,16}

Balevic y colaboradores elaboraron un estudio observacional de 50 mujeres embarazadas con diferentes enfermedades autoinmunes que recibían HCQ en dosis de 200, 300 o 400 mg/día. En dicho artículo se documentó que existe una variabilidad en las concentraciones de HCQ en todos los trimestres en donde el 24% tenían concentraciones por debajo de los 100 ng/ml, lo cual sugiere una pobre adherencia al tratamiento farmacológico. De igual forma al analizar los resultados neonatales aquellas mujeres con dosis por debajo de 100 ng/ml tenían un riesgo mayor de parto pretérmino, así como de peso bajo al nacer en comparación con las gestantes con concentraciones de HCQ >100 ng/ml. Por otro lado, al analizar las

concentraciones séricas con la activación de la enfermedad se observó que concentraciones inferiores a 100 ng/ml tenían mayor actividad lúpica.¹⁶

Por lo anterior, la HCQ ha sido considerada como un pilar de tratamiento en toda mujer con LES en los lineamientos de diversas guías internacionales de reumatología independientemente del grado de actividad de la enfermedad.^{12,15} El 69% de los reumatólogos alientan la continuación de la HCQ una vez lograda la concepción, esto se ha visto con un incremento en las cifras de consumo de 12.4 a 37.7% en 2004 y 2015, respectivamente, no obstante, el porcentaje aún es bajo y aún hay un apego pobre durante el embarazo.¹⁵

Justificación

El LES tiene una predominancia en el sexo femenino con un incremento en la prevalencia en los últimos 40 años afectando principalmente a las mujeres en edad reproductiva, sin que esto muestre impacto negativo sobre su futuro reproductivo, ya que las tasas de embarazo son similares a la población general.^{5,7} No obstante, la coexistencia de LES y embarazo representa un reto en cuanto al manejo del binomio se refiere, esto debido al alto riesgo de presentar complicaciones maternas y perinatales como los son la activación de la enfermedad, especialmente a nivel renal en un 26%; preeclampsia 8%, pérdida de la gestación 16%, muerte fetal in útero 4%, parto pretérmino 39%, RCIU 13%, así como lupus neonatal.²

Si bien a nivel mundial existen múltiples estudios que muestran los beneficios potenciales de la HCQ sobre los diferentes resultados adversos maternos y perinatales, no se cuenta con estudios que demuestren el efecto del consumo de HCQ que pueden tener en las gestantes mexicanas con diagnóstico de LES. Por lo anterior, se ha realizado la presente investigación con el objetivo primario de evaluar el efecto del uso de HCQ durante el embarazo sobre el desarrollo de preeclampsia en gestantes tratadas en el INPer durante el período 01.01.2016 a 31.12.22.

Metodología

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la HCQ sobre la aparición de preeclampsia en pacientes embarazadas con diagnóstico de LES que reciben tratamiento con hidroxicloroquina atendidas en el INPer en el periodo comprendido del 01.01.2016 al 31.12.2022. Como objetivos secundarios se tuvo identificar los factores asociados al desarrollo de preeclampsia en la población de estudio, además del efecto que tiene la HCQ sobre la activación de la enfermedad y la presencia de defectos de nacimiento.

Para responder a los objetivos, el diseño del estudio fue una cohorte retrospectiva, en donde para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó el software open epi con los siguientes parámetros un nivel de significancia del 95%, un poder estadístico de 80%. Una razón de expuestos y no expuestos de 1, un porcentaje de expuestos positivos de 19% y un OR esperado de 0.16 resultando en 68 pacientes para cada grupo utilizando el método Fleiss¹⁷. Se incluyeron todas las gestantes mayores de 18 años con diagnóstico previo de LES de acuerdo a los criterios de SLICC 2012 y que hayan recibido al menos una visita prenatal en el INPer en el periodo enero 2016- diciembre 2022, cuya resolución haya sido en INPer hasta el 31 de diciembre de 2022.

Se excluyeron a aquellas gestantes con otra enfermedad autoinmune diferente al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, embarazadas menores de 18 años, embarazos gemelares y de alto orden fetal; embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida de baja y alta complejidad, pacientes cuya resolución obstétrica se realizó en el INPer sin contar con por lo menos una consulta prenatal, pacientes cuyo diagnóstico de LES se realizó durante el embarazo, así como aquellas pacientes con información incompleta en el expediente físico y/o electrónico High Sales.

La información se obtuvo a partir de los expedientes electrónicos proporcionados por la plataforma HighSale, así como por los expedientes físicos del INPer.

Se formaron dos grupos en función de la exposición a la HCQ, el grupo 1 está conformado por aquellas mujeres que cumplan con los criterios del estudio y que no se haya expuesto a HCQ durante el embarazo. Para el grupo 2 se incluyen mujeres que cumplan criterios del estudio y que inicien el tratamiento previo al embarazo o durante la gestación.

Para valorar la presencia de actividad lúpica durante el embarazo se ocupó la escala The SLE Disease Activity Index (SLEPDAI) tomando como un brote a partir de 4 puntos. El resultado de interés fue la preeclampsia, la cual se definió como elevación de cifras tensionales por arriba de 140/90 mmHg acompañado de proteinuria significativa o alguno de los datos de severidad establecidos por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) posterior a la semana 20 de gestación.¹⁸

El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS V24, se calcularon diversas medidas para analizar los resultados obtenidos en este estudio. Estas medidas incluyeron el riesgo en expuestos, el riesgo en no expuestos, la razón de riesgo, la diferencia de riesgo, la fracción prevenible en la población (fpp) y la fracción prevenible en expuestos (fpe)¹⁹ Para la comparación de grupos se utilizaron proporciones, media y mediana de acuerdo a la

distribución de los datos que fue compraba mediante el test de normalidad de shapiro-wilk. El valor de p fue calculado con el método de chi cuadrado o t de student según los datos analizados, la significancia estadística se definió al 95% ($p < 0.05$). Para la determinación de factores de riesgos se utilizó el método de regresión logística, mediante un modelo donde se incluyeron todas las variables que hubieran sido demostradas tuvieran influencia en el evento en estudio y cumplieran el criterio de plausibilidad biológica y temporalidad. Así, se calcularon los odds ratio para cada factor con su intervalo de confianza y su valor p.

Resultados

Se incluyeron una total de 137 gestantes con diagnóstico de LES previo al embarazo. El grupo 1 estuvo integrado por 67 gestantes sin exposición a HCQ durante el embarazo, en tanto que el grupo 2 estuvo conformado por 70 gestantes que recibieron HCQ durante el embarazo.

De las 137 mujeres incluidas, la mediana de edad fue de 28 años, con un IMC de 26.32 kg/m². (Tabla 1). Del total de la población, el 61.3% (n=84) contaba con un diagnóstico de LES de 10 años de evolución, con coexistencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en el 24.1% (n=33) de la población. Asimismo, estas mujeres contaban con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica crónica (HASC), diabetes mellitus (DM), así como enfermedad renal crónica (ERC) en un 8% (n= 11); 2.2% (n= 3), 3.6% (n=5) respectivamente. Al analizar sus antecedentes ginecoobstétricos, el 60.5 % (n=83) de la población de estudio contaba con por lo menos 1 embarazo. La media de edad gestacional en la que iniciaron su control prenatal en el INPer fue 17 semanas. El 70.8% (n=97) de las pacientes recibió profilaxis para preeclampsia con ácido acetilsalicílico iniciándose en promedio en la semana 17 de gestación, con una dosis promedio de 130 mg/día. (Tabla 2)

De la población de estudio se registró la presencia de preeclampsia en un 16.2% (n=22) de las mujeres, en donde el diagnóstico de integró en el tercer trimestre en un 84% de los casos (n=19). (Tabla 2)

Durante el embarazo el 22.6% (n=31) de las gestantes presentaron actividad de la enfermedad, en promedio en la semana 28 de embarazo. De las pacientes que presentaron brote lúpico el 89.8% (n=123) presentaron un brote leve (SLEPDAI menor a 4 puntos) y el 10.2% (n=14) restante presentaron actividad de la enfermedad moderada a grave (SLEPDAI mayor a 4) ameritando ingreso a hospitalización. La edad gestacional de resolución promedio del embarazo fue en la semana 37, con una resolución vía abdominal en el 67.2% (n=92) de las gestantes. (Tabla 2)

Tabla 1. Características de la población

	Mediana	Rango	Máximo	Mínimo
Edad	28	30	48	18
Peso	65	78	116	38
Talla	1.58	0.33	1.78	1.45
Índice de masa corporal	26.32	30.39	45.83	15.44

Tabla 2. Antecedentes patológicos y evolución de embarazo en estudio

		TOTAL	%
Historial de embarazo	Sí	83	60.58%
Historial de parto	Sí	37	27.00%
Historial de cesárea	Sí	34	24.80%
Historial de embarazo ectópico	Sí	5	3.60%
Historial de aborto	Sí	38	27.70%
Hipertensión arterial previa	Sí	11	8.00%
Enfermedad renal crónica previa	Sí	5	3.60%
Diabetes mellitus 2 previa	Sí	3	2.20%
Síndrome antifosfolípido	Sí	33	24.10%
Nefritis lúpica activa	Sí	2	1.50%
Tiempo de evolución de la enfermedad	Menor a 10 años	84	61.30%
	Más de 10 años	53	38.70%
Ácido acetilsalicílico durante el embarazo	Sí	97	70.80%
Prednisona durante el embarazo	Sí	48	35.00%
Brote lúpico durante el embarazo	Sí	31	22.60%
Zonas afectadas por el brote lúpico durante el embarazo	Menos de tres afectaciones	85	62.00%
	Tres o más afectaciones	52	38.00%
Índice de actividad de la enfermedad del embarazo del lupus eritematoso sistémico	No severo	123	89.80%
	Severo	14	10.20%
Hospitalizaciones durante el embarazo	Sí	14	10.20%
Preeclampsia durante el embarazo	Sí	22	16.20%
Resolución vía parto	Sí	41	29.90%
Resolución vía cesárea	Sí	92	67.20%

Dentro del grupo 1, la mediana de edad fue de 28 años, con un rango de 18 a 40 años, en tanto que para el grupo 2 fue de 27 años con un rango de 18 a 48 años. Se observó que la mediana del IMC en el grupo 1 fue de 27.38 kg/m² y para el grupo 2 de 25.24 kg/m², esta diferencia fue estadísticamente significativa (p= 0.0120). La mediana de embarazos para el grupo de mujeres que tomaron HCQ fue de 2, con un rango de 0-2 y para el grupo que no se

expuso a HCQ fue de 2, con un rango de 1 a 4, siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p= 0.0477$). (Tabla 3)

La mediana de los años de evolución de la enfermedad en el grupo sin HCQ fue de 11, con un rango de 0 a 23 mientras que, en el grupo con HCQ, la mediana de los años de evolución de la enfermedad fue de 6, con un rango de 0 a 19, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.0001$). (Tabla 3)

Tabla 3. Características de la población por grupos

	HIDROXICLOROQUINA				P
	Grupo 1: No HCQ (n=67)	Porcentaje	Grupo 2: Sí HCQ (n=70)	Porcentaje	
	Mediana	Min-Max	Mediana	Min-Max	
Edad	28	18-40	27	18-48	0.3608
IMC	27.38	18.54-36.54	25.24	15.44-45.83	0.0120*
No. de embarazos	2	0-2	2	1-4	0.0447*
No. de partos	0	0-1	0	0-2	0.3553
No. de cesáreas	0	0-2	0	0-2	0.3173
No. de embarazos ectópicos	0	0-2	0	0-1	0.1732
No. de abortos	0	0-3	0	0-2	0.0126*
Años de evolución de la enfermedad	11	0-23	6	0-19	.0001*

Al analizar los antecedentes patológicos de las pacientes se valoró la presencia de HASC, DM y ERC, así como la coexistencia de LES y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. Para el grupo 1 la prevalencia de estas condiciones fue de 7.5% (n=5), 1.5% (n=1), 1.5% (n=1) y 28.4% (n=19), respectivamente, en tanto que para el grupo 2 estas patologías se observaron en 8.6% (n=6), 2.9% (n=2), 5.7% (n=4) y 20% (n=4), respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. No se encontraron diferencias en la edad gestacional promedio de resolución del embarazo, ni tampoco en la vía de resolución obstétrica. (Tabla 4)

Con respecto al embarazo en estudio, el grupo 1 inició control prenatal en el INPer en promedio en la semana 18.3, a diferencia del grupo 2 cuya primera consulta se registró en promedio en la semana 16. No se encontró diferencias en el uso de ácido acetilsalicílico como profilaxis para preeclampsia (70.1% vs 71.4% $p=0.869$).

Las pacientes del grupo 1 presentaron con menor frecuencia brotes de actividad de la enfermedad (14% vs 30%, $p=0.035$), sin diferencias en el tipo de órganos o sistemas afectados por la enfermedad, siendo los órganos más frecuentemente afectados articular y

renal. Asimismo, los brotes graves fueron más prevalentes en mujeres que no recibieron HCQ (1.5% vs 18.6% $p= 0.001$). (Tabla 4)

Tabla 4. Antecedentes patológicos y evolución de embarazo en estudio por grupos

	HIDROXICLOROQUINA					
		Grupo 1: No HCQ (n=67)	%	Grupo 2: Sí HCQ (n=70)	%	P
Hipertensión arterial previa	Si	5	7.50%	6	8.60%	0.811
Diabetes mellitus 2 previa	Si	1	1.50%	2	2.90%	0.585
Enfermedad renal crónica previa	Si	1	1.50%	4	5.70%	0.188
Síndrome antifosfolípidos	Si	19	28.4%	14	20%	0.253
Nefritis lúpica	Si	1	1%	1	1%	0.975
Ácido acetilsalicílico en el embarazo	Si	47	70.1%	50	71.4%	0.869
Uso de azatioprina durante el embarazo	Si	18	26.90%	42	60.00%	0.001*
Uso de tacrolimus durante el embarazo	Si	5	7.50%	6	8.60%	0.811
Brote lúpico durante el embarazo	Si	10	14.90%	21	30.00%	0.035*
Número de zonas afectadas en el brote lúpico durante el embarazo	Menos de tres	42	62.7%	43	61.4%	0.879
	Más de tres	25	37.3%	27	38.6%	
Índice de actividad de la enfermedad del embarazo del lupus sistémico	No severo (<4 puntos)	66	98.5%	57	81.4%	0.001*
	Severo (>4 puntos)	1	1.5%	13	18.6%	
Resolución vía parto	Si	17	25.40%	24	34.30%	0.255
Resolución vía cesárea	Si	49	73.10%	43	61.40%	0.145

De igual forma, se analizó la dosis de HCQ que recibieron las pacientes, en donde 62.9% (n=44) de las mujeres ingerían 200 mg/día, 31.4% (n=22) recibían 400 mg/día. (Tabla 5)

Tabla 5 Dosis de hidroxicloroquina recibida en embarazo

Dosis HCQ mg/día	Grupo 2: sí HCQ (n=70)	%
100 MG	2	2.8%
200 MG	44	62.9%

300 MG	2	2.9%
400 MG	22	31.4%

La prevalencia de preeclampsia fue del 13.6 % (n=9) en el grupo 1 y 18.6 % (n=13) en el grupo expuesto a HCQ. La razón de riesgo o riesgo relativo fue de 1.36, lo cual indica que las mujeres que estuvieron expuestas a HCQ durante el embarazo tienen un 36% más de riesgo de presentar preeclampsia que las mujeres no expuestas, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La diferencia de riesgo fue de 5%, además se observó que la fracción prevenible en la población es del 3.7%, lo que significa que, si ninguna mujer estuviera expuesta a HCQ, el 3.7% de los casos podrían evitarse. La fracción prevenible en población expuesta fue del 27.8%, lo que significa que, si las mujeres expuestas a HCQ no estuvieran expuestas, el 27.8% de los casos de preeclampsia en este grupo se podrían evitar, todos estos resultados no tuvieron significancia estadística. (Tabla 6)

Tabla 6 Razón de riesgos y medidas de asociación de riesgo de la cohorte

Medida	Riesgo	Intervalo de confianza	P
Incidencia en expuestos	18.57%	(11.05- 29.36)	0.088
Incidencia en no expuestos	13.64%	(7.119-24.15)	0.164
Razón de riesgo	1.3608	(0.624-2.972)	0.148
Diferencia de riesgo o riesgo atribuible	4.93%	(-7.374, 17.24)	0.301
Fracción prevenible en la población (fpp)	3.7%	(-23.24, 54.64)	0.143
Fracción prevenible en expuestos (fpe)	27.8%	(-60.26, 66.36)	0.148

Al realizar la regresión logística se encontró que el uso de tacrolimus confería mayor riesgo para presentar preeclampsia (OR 4.536, IC 95% 1.213-16.955, p=0.025) Además, aquellas mujeres que tenían menos de 10 años de evolución de LES, tenían un menor riesgo de desarrollar preeclampsia de alrededor del 70% en comparación con aquellas que tenían más de 10 años viviendo con la enfermedad (OR=0.342, IC 95% 0.107-.95, P=0.041). En nuestra población no se observó un incremento de riesgo de preeclampsia en pacientes con hipertensión arterial sistémica ni un efecto protector con el uso de ácido acetilsalicílico. (Tabla 7)

Tabla 7. Regresión logística de los factores asociados al desarrollo de preeclampsia.

	OR	IC 95%	P	GL
Hipertensión arterial previa (sí vs no)	5.142	0.809-32.702	0.083	1
Síndrome antifosfolípido (sí vs no)	2.765	0.653-11.711	0.167	1

Uso de prednisona durante el embarazo (sí vs no)	1.5	0.477-4.714	0.488	1
Uso de azatioprina durante el embarazo (sí vs no)	1.056	0.319-3.5	0.929	1
Uso de tacrolimus durante el embarazo (sí vs no)	4.536	1.213-16.955	0.025	1
Ácido acetilsalicílico durante el embarazo (sí vs no)	1.269	0.332-4.847	0.728	1
Grupo de exposición a hidroxicloroquina (sí vs no)	0.752	0.203-2.785	0.669	1
Años viviendo con la enfermedad (<10 años vs >10 años)	0.342	0.107-0.95	0.041	1
Zonas afectadas por el brote lúpico durante el embarazo (sí vs no)	0.494	0.06-4.038	0.511	1
Brote lúpico durante el embarazo (sí vs no)	1.481	0.24-9.16	0.673	1
Índice de actividad de la enfermedad del embarazo del lupus eritematoso sistémico (sí vs no)	2.124	0.268-16.809	0.475	1

Discusión

La presencia de LES durante el embarazo puede asociarse a distintos desenlaces adversos para el binomio, existen múltiples estudios que los describen, no obstante, no se cuenta con estudios realizados en población mexicana, por lo que este estudio representó una de las series más grandes en pacientes gestantes mexicanas con LES en donde el objetivo principal fue el valorar el efecto de la exposición a HCQ durante el embarazo sobre la aparición de preeclampsia.

La mediana de edad de las pacientes atendidas en el INPer durante enero 2016-diciembre 2022 fue de 28 años, lo cual es similar a la edad reportada por Kalok y colaboradores, asimismo, en dicho estudio se reportó la presencia de HASC en su población, cifra similar a la encontrada en las pacientes INPer con un 8% de prevalencia, de igual forma, se documentó la presencia de diabetes en un 5.6% de su población, en las embarazadas INPer esta cifra fue menor con un 2.2% de prevalencia. Al momento de valorar la coexistencia con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en las gestantes INPer, esto se observó en 24.2%, lo cual fue menor a lo encontrado por Kalok y colaboradores con un 32.4%.²⁰

Durante la gestación estudiada, el 22.60% de las pacientes INPer presentaron actividad de la enfermedad, cifra menor a lo reportado por Kalok y colaboradores con un 25.4%. En relación a los medicamentos ingeridos durante el embarazo, nuestra población recibió aspirina en un 70%, en tanto que la ingesta de HCQ se observó en 48.9% de las pacientes, cifras mayores a las reportadas en la literatura, tales como el estudio de Kalok en donde la exposición a HCQ y a ácido acetilsalicílico ocurrió 36.6% y 64.8%, respectivamente. Con respecto a los desenlaces adversos, específicamente con el desarrollo de preeclampsia se

registró en un 16.2%, lo cual fue menor a lo encontrado en el estudio de Kalok y colaboradores con un 25.54%.²⁰

Al formar dos grupos de acuerdo a la exposición a HCQ o no, se observó que en las pacientes INPer la mediana de edad para el grupo que recibió HCQ y el no expuesto fue de 27 años, lo cual fue similar a lo encontrado por Yingnan y colaboradores. Con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad se encontró una diferencia significativa en ambos grupos con una mediana de 6 años y 11 años para el grupo 1 y 2, respectivamente, sin embargo, en un estudio en donde también se compararon gestantes con LES de acuerdo a si recibieron HCQ durante el embarazo se observó un tiempo de evolución de la enfermedad en años 5.8 y 6.1 años sin considerarse como significativo ($p=0.612$)²¹

Es bien sabido que la coexistencia de LES y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos puede darse hasta en un 20% de los casos²², en este estudio no se encontró alguna diferencia estadística entre el grupo 1 y el grupo 2 ($p= 0.25$) a diferencia de lo reportado por Seo y colaboradores en donde el grupo expuesto a HCQ durante el embarazo tenía mayor prevalencia de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en un 28.% comparado con el grupo sin HCQ que presentó una prevalencia de 8.5% con una p estadísticamente significativa ($p= 0.002$).²³

Para la presencia de brote lúpico durante el embarazo se encontró una mayor prevalencia en las pacientes gestantes INPer con HCQ a diferencia del grupo sin HCQ ($p= 0.035$). Estos hallazgos son similares a lo reportado en el estudio de Seo en donde también se observó un mayor porcentaje de mujeres que tomaban HCQ y que presentaron brote lúpico en un 25% vs 11.3% en el grupo sin HCQ ($p= 0.036$).²³ No obstante, los resultados anteriores contrastan con lo encontrado por Clowse y colaboradores en donde sí se vio una reducción de los brotes lúpicos durante el embarazo en las pacientes que consumían HCQ en un 47% (OR 0.53 IC 95% 0.31-0.93).⁹ La presencia de brote lúpico pese al uso de HCQ en las pacientes INPer puede guardar relación con los años de evolución de la enfermedad, así como por la falta de asesoría preconcepcional, lo cual pudiera influir en que las mujeres logren el embarazo con actividad de la enfermedad, situación que condiciona mayor riesgo de brote durante la gestación. Además, que se desconoce el tiempo de ingesta de HCQ de estas mujeres durante el periodo preconcepcional.

El LES durante el embarazo incrementa el riesgo para preeclampsia, ocurriendo en un 22%-30% de los casos, comparado con 5%-7% en las mujeres sin LES. Este estudio encontró una prevalencia de preeclampsia en la población expuesta fue de 18.6%, mientras que el riesgo

del grupo no expuesto fue de 13.6%, en donde se observó un riesgo relativo para el uso de HCQ de 1.3608 (IC 95% 0.624-2.972 $p=0.148$), estos resultados contrastan con lo reportado el estudio de Seo en donde se demostró un mayor porcentaje de embarazos complicados con preeclampsia en el grupo sin HCQ 7.5% vs 19.7% ($p= 0.032$).²³ Asimismo, Yingnan reportó la presencia de preeclampsia en el 15.9% en el grupo de pacientes no expuestas a HCQ y en un 13.6% para las gestantes que sí recibieron HCQ, sin embargo, este resultado no se consideró estadísticamente significativo ($p= 0.764$)²¹

Por otro lado, Clowse y colaboradores reportaron una reducción en el desarrollo de preeclampsia en un 11%, sin embargo, el intervalo de confianza no fue estadísticamente significativo (OR 0.89 IC 95% 0.62, 1.29) De lo anterior se puede inferir que la HCQ no se asocia con un incremento en el riesgo de presentar preeclampsia, pero tampoco muestra un efecto protector⁹.

Al realizar a regresión logística de los diferentes factores que pudieran influir en el desarrollo de preeclampsia se observó que la coexistencia de LES y síndrome antifosfolípidos en las gestantes INPer no incrementaba el riesgo de desarrollo de preeclampsia con un OR 2.765 (IC 95% 0.653-11.711, $p=0.167$), no obstante, en el estudio publicado por Kalok sí se encontró un incremento de preeclampsia de hasta 6 veces más en las pacientes con ambas patologías (OR 7.16 IC 95% 1.5-34.24 $p=0.028$).²⁰ De igual forma, está documentado el efecto protector que puede tener el uso de ácido acetilsalicílico sobre el desarrollo de preeclampsia²⁴, sin embargo, en el análisis del presente estudio no se encontró efecto protector, esto es consistente con lo reportado por Seo y colaboradores en donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la aparición de preeclampsia en pacientes con exposición a ácido acetilsalicílico, independientemente de si recibieron hidroxiclороquina o no ($p= 0.509$).²³ Dentro de los motivos a los cuales se puede atribuir la falla del ácido acetilsalicílico en las gestantes INPer se puede mencionar el retraso en el inicio de este fármaco puesto que el mayor efecto se observa en aquellas embarazadas que comienzan la exposición a ácido acetilsalicílico entre la semana 11 y 16 de gestación.

Otro factor estudiado fue la presencia de brote lúpico durante el embarazo y en las gestantes INPer se encontró que tampoco aumentaba el riesgo para desarrollo de preeclampsia, lo cual contrasta con lo expuesto por Kalok, ya que ellos encontraron que la presencia de actividad lúpica durante el embarazo incrementa el riesgo de preeclampsia 15 veces más (OR 16.83 IC 95% 2.77-102.23 $p= 0.005$)²⁰. Resultados similares obtuvo Saavedra y colaboradores, puesto que en su población de estudio el presentar actividad durante el embarazo aumentaba el riesgo de preeclampsia 2 veces más (RR 3.0 IC 95% 1.0-9.1 $p= 0.04$)⁸. Sin embargo,

Clowse reportaron que en su población estudiada no hay una asociación entre la actividad lúpica y el desarrollo de preeclampsia, independientemente de la severidad del brote, con un OR para pacientes con activación lúpica leve de 0.77 (IC 95% 0.43-1.40) y de 1.73 (IC 95% 0.23-13.0) para aquellas con puntajes de SLEPDAI >4 puntos.⁹

En relación al efecto que tiene la HCQ sobre la aparición de preeclampsia, en la población de este estudio no mostró un beneficio para reducir las tasas de preeclampsia, hallazgos que coinciden con lo encontrado por Yingnan quien menciona que el efecto de la HCQ tampoco es concluyente al mostrar un riesgo relativo de 0.61 (IC 95% 0.34-1.11).²¹ Resultados similares presentó Do y colaboradores puesto que obtuvieron un OR 0.5 (0.2-1.4)²⁵ Lo anterior contrasta con lo encontrado por Seo y colaboradores en donde refieren que el uso de HCQ disminuye el desarrollo de preeclampsia en el 90% de los casos (OR 0.106 IC 95% 0.017-0.671. $p=0.017$), resultados similares reportó Saavedra con una disminución de preeclampsia en el 79% (RR 0.21 IC 95% 0.08-0.53 $p=0.001$)²³. Asimismo, Duan y colaboradores encontraron que la exposición a HCQ durante el embarazo reduce el riesgo de preeclampsia 65% (OR 0.35 IC 95% 0.21-0.59 $p=0.000$)²⁶

De lo anterior se podría inferir que la HCQ no logró ejercer un papel protector para las gestantes INPer y la aparición de preeclampsia, sin embargo, este resultado pudiera verse influido por la coexistencia de múltiples patologías con las que cuentan las pacientes que incrementa el riesgo para desarrollar preeclampsia, aunado al tiempo de evolución de la enfermedad que pudiera traducirse en mayor daño acumulado. Asimismo, al no contar con una visita preconcepcional, se desconoce el grado de actividad de la enfermedad con el que se encontraba la paciente antes de la concepción, lo cual repercute en el pronóstico del embarazo. Además, las pacientes incluidas en el estudio no contaban con una dosis estandarizada de hidroxicloroquina, lo cual puede ejercer alguna influencia sobre el efecto terapéutico del fármaco. De igual forma, la profilaxis para preeclampsia con ácido acetilsalicílico no ejerció el efecto esperado en la población de estudio, lo cual se podría explicar a partir de que no se inició de manera oportuna (antes de la semana 16) y no se cubrió en su totalidad a las embarazadas INPer.

Dentro de las fortalezas de este estudio se encuentra el considerarse como la primera cohorte de pacientes mexicanas embarazadas y LES recibiendo tratamiento en un centro de tercer nivel de atención con un equipo interdisciplinario. Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentran en relación el tamaño muestra, además de que no se conoce la situación pregestacional, es decir el grado de actividad o remisión de la enfermedad, aunado a que se desconoce el tiempo total de exposición preconcepcional a HCQ.

Conclusión

Este estudio demostró que el uso de HCQ durante el embarazo no incrementa el riesgo de preeclampsia, pero tampoco ejerció algún efecto protector en las pacientes INPer, no obstante, esto puede atribuirse a la falta de estandarización en la dosis, momento de inicio del fármaco, así como el desconocimiento sobre el grado de actividad de la enfermedad previo a la concepción.

Referencias

- 1 Narváez J. Revisión: lupus eritematoso sistémico 2020. *Med Clin (Barc)*. 2020.
- 2 Riyami, N. (et. al) Pregnancy Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus Women A single tertiary centre experience. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2021 May;21(2):e244-e252.
- 3 Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2344-2358.
- 4 Palma, C (et. al) Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Review in Allergy & Immunology*. 2019. 1-8.
- 5 Andreoli, L. (et. al) EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* ; 2017;76:476–485.
- 6 Sammaritano, L. (et. al) 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & Rheumatology* 2020: 0(0). pp 1–28.
- 7 Petri M, Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2019 1-20.
- 8 Saavedra, M.A (et. al) Use of antimalarial drugs is associated with a lower risk of preeclampsia in lupus pregnancy: A prospective cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:633–640.
- 9 Clowse MEB, Eudy AM, Balevic S, (et al.) Hydroxychloroquine in the pregnancies of women with lupus: a meta-analysis of individual participant data. *Lupus Science & Medicine* 2022;9:e000651
- 10 Kaplan, Y. Ozsarfari, J. (et. al) Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* (2016)81:835–848.
- 11 Fanouriakis, A. (et. al) 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745.

- 12 Leuroux, M. (et. al) Impact of hydroxychloroquine on preterm delivery and intrauterine growth restriction in pregnant women with systemic lupus erythematosus: a descriptive cohort study. *Lupus*. 2015 Nov;24(13):1384-91.
- 13 Bérard A, Sheehy O, Zhao J-P, Vinet E, Quach C and Bernatsky S (2021) Chloroquine and Hydroxychloroquine Use During Pregnancy and the Risk of Adverse Pregnancy Outcomes Using Real-World Evidence. *Front. Pharmacol.* 12:722511
- 14 Fanouriakis, A. (et. al) Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2020; 0:1–12.
- 15 Bermas, BL. (et. al) Trends in use of hydroxychloroquine during pregnancy in systemic lupus erythematosus patients from 2001 to 2015. *Lupus* (2018) 27,1012–1017.
- 16 Balevic, S.J. (et. al) Hydroxychloroquine Levels throughout Pregnancies Complicated by Rheumatic Disease: Implications for Maternal and Neonatal Outcomes. *J Rheumatol.* 2019 Jan;46(1):57-63.
- 17 Phillips, E. (et. al). Preeclampsia in women with lupus – Influence of aspirin and hydroxychloroquine on pregnancy outcome, *Pregnancy Hypertension*, 2023; 31: 14-16.
- 18 Abid, D. E. (et. a) A Critical Review on Obstetric Follow-up of Women Affected by Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40:209–224.
- 19 Celis de la Rosa, Alfredo; Labrada, V. (2013). *Bioestadística*.
- 20 Kalok, A. (et. al) Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus (SLE) women. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019: 1-9.
- 21 Liu Y, (et. al). Effect of hydroxychloroquine on preeclampsia in lupus pregnancies: a propensity score-matched analysis and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Feb;303(2):435-441.
- 22 Fischer-Betz R, Specker C, Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*: 2017: 1-18.
- 23 MR, Seo (et. al) Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus* (2019) 0, 1–9.
- 24 Nahal, S.K. (et. al). Safety issues and recommendations for successful pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*. 2018: 93: 1-8.
- 25 Do SC, (et. al) Does Hydroxychloroquine Protect against Preeclampsia and Preterm Delivery in Systemic Lupus Erythematosus Pregnancies? *Am J Perinatol*. 2020 Jul;37(9):873-880.
- 26 Duan J, (et. al) Hydroxychloroquine prophylaxis for preeclampsia, hypertension and prematurity in pregnant patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Lupus*. 2021 Jun;30(7):1163-1174.