

EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE EL CURSO CLINICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

Mariela Irene Gómez, Maria Gimena Mansutti, Sofía Esther Medina Pinto.
Dr. Miguel Angel Amarilla

RESUMEN

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad sistémica crónica de etiología desconocida. El embarazo es una situación fisiológica que ejerce una influencia definida sobre la evolución clínica de la misma, benéfica en la mayoría de los casos. Además, los fármacos utilizados pueden llegar a afectar al feto adversamente. Presentamos una revisión bibliográfica donde se describe tanto la forma de expresión sintomática, las exploraciones que certifican el diagnóstico y las alternativas terapéuticas para la paciente embarazada.

Palabras claves: Artritis Reumatoidea, embarazo, tratamiento.

SUMMARY

Rheumatoid Arthritis is a chronic systemic disease of unknown etiology. Pregnancy is a physiological situation that exercises an influence defined on the clinical evolution of itself, convenient in the most of the cases. Additionally, the medicines used can disturb the fetus adversely. We present bibliographical review where it is not only the form of symptomatic expression, but also the exploration that certify the diagnosis and the therapeutic alternatives for the pregnant patient.

Key words: Rheumatoid Arthritis, pregnancy, treatment.

INTRODUCCION

Bases conceptuales de la Artritis Reumatoidea.

La Artritis Reumatoidea se la define como una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica, predominantemente articular, que afecta principalmente a pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, de forma simétrica. Presenta un curso variable.⁽¹⁾

Objetivo. Este trabajo tiene por objetivo actualizar los conocimientos en los distintos aspectos de la enfermedad y la influencia que ejerce el embarazo en la evolución del mismo, con el fin de diagnosticarlo correctamente, anticipar las complicaciones, y administrar el tratamiento más efectivo con el menor potencial nocivo para la madre y el feto.

MATERIALES Y METODOS

Para la realización de este trabajo se tomó en cuenta el material bibliográfico extraído de libros de Medicina, revistas científicas y artículos publicados en el período 1990- 2006.

DESARROLLO

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de la Artritis Reumatoidea es cercana a 0,8% de la población (intervalo, 0.3 a 2.1%).

Las mujeres se afectan con una frecuencia casi tres veces más alta que los varones.

La prevalencia aumenta con la edad (máxima incidencia entre los 40 y 60 años) y las diferencias entre los sexos disminuyen en el grupo de población de edad avanzada. La Artritis Reumatoidea se observa en todo el mundo y afecta a todas las razas⁽²⁾.

ETIOPATOGENIA

La causa sigue siendo desconocida. Se ha sugerido que esta enfermedad es una manifes-

tación de la respuesta del huésped con predisposición genética a un agente infeccioso, entre los que se encuentran *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus, y virus de la rubéola, aún sin pruebas concluyentes.

El proceso por el que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica es también un tema controvertido:

- La infección persistente de las estructuras articulares o la retención de los productos microbianos en los tejidos sinoviales, generaría una reacción inflamatoria crónica.
- Que los microorganismos o la respuesta a ellos indujera una reacción inmunitaria contra componentes de la articulación, alterando su integridad y desenmascarando los péptidos antigénicos.
- Que los microorganismos saturarían el hospedador de determinantes con reacción cruzada, expresados en la superficie articular a causa de la "similitud molecular", aportado por estudios recientes sobre la semejanza de los productos de ciertas bacterias Gram -, EBV y la molécula HLA-DR4 en sí misma. Por último, los productos de los microorganismos infecciosos, como superantígenos, podrían inducir también la enfermedad.⁽²⁾

MANIFESTACIONES CLINICAS

En la evolución anatomoclínica se distinguen tres períodos. No hay separación neta entre ellos, más bien se superponen y pasan de manera imperceptible de uno a otro.

No todas las articulaciones se hallan necesariamente en el mismo período evolutivo.

Período de comienzo: Es la forma de comienzo más frecuente, ya desde las primeras

semanas, la artritis afecta varias articulaciones de manera simultánea o aditiva, preferentemente la de las muñecas, las manos, los pies y las rodillas, con tendencia a la simetría y evolución lentamente progresiva.

Período de estado: Se caracteriza por la plena afirmación de todos los caracteres clínicos y radiológicos típicos de la enfermedad.

Período de secuelas: Las deformaciones articulares son consecuencia de la destrucción del cartílago y del hueso, de la hiperlaxitud o de la retracción de las formaciones cápsuloligamentarias, de alteraciones tendinosas y de contractura o atrofia muscular.⁽¹⁾

Articulares

Las muñecas se afectan en casi todos los casos; también es casi constante la afección de las articulaciones metacarpofalangicas, interfalangicas proximales de las manos, metatarsofalangicas y rodillas; siguen por su frecuencia los tobillos, los hombros, los codos, las caderas, las temporomandibulares, las esternoclaviculares y las acromioclaviculares. La columna cervical es el único segmento vertebral que se afecta en la Artritis Reumatoidea.

Clínicamente, la sinovitis se manifiesta por dolor, tumefacción y disminución de la movilidad articular. El dolor varía desde una pequeña molestia hasta un dolor intenso y persistente. Se exacerba con la presión y la movilización. La tumefacción articular se desarrolla a expensa de la inflamación de las partes blandas y por la presencia de líquido intrarticular. Hay aumento de calor local pero no enrojecimiento. La movilidad articular esta medida en parte por el dolor y en parte por la tensión intrarticular. La rigidez intrarticular después de la inactividad es otro síntoma muy frecuente. Es característica la rigidez matutina, sensación de entumecimiento de las manos que se nota al despertarse por la mañana y que puede durar más de una hora. Al cabo de unos meses de evolución se aprecia atrofia en los músculos próximos a las articulaciones afectas.

Las deformaciones más características en las manos son: desviación cubital de los dedos, hiperextensión de las interfalangicas proximales con flexión compensadora de las interfalangicas distales (deformación en cuello de cisne), y en el primer dedo, hiperextensión de la interfalangica y flexión de la metacarpofalangica.⁽¹⁾

Extrarticulares

La astenia y la anorexia son frecuentes. Se comprueba fiebre en caso de comienzo agudo y cuando existen manifestaciones extrarticulares (vasculitis necrosante o serositis). Si hay fiebre y no se dan estas circunstancias, hay que pensar en la supresión brusca de glucocorticoides o en una complicación infecciosa.

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad predominantemente articular, pero en cualquier momento de su evolución pueden aparecer manifestaciones extrarticulares:

Nódulos reumatoides: Se hallan en alrededor del 20% de los enfermos, casi exclusivamente en los seropositivos. Se localizan en el tejido subcutáneo, el olécranon, la superficie dorsal de los dedos, la rodilla, la cara anterior de la tibia, las zonas de roce del tobillo y del dorso del pie y los tendones y sus vainas. .

Vasculitis: Pueden aparecer diversos tipos. La variedad de mayor trascendencia es la vasculitis necrosante. Se asocia a títulos altos de factor reumatoide, IgM e IgG y disminución del complemento sérico. Este cuadro se acompaña de fiebre, adelgazamiento y leucocitosis, y puede ser causa de muerte.

Manifestaciones pleuropulmonares: Son raras y se observan sobre todo en los varones. Incluyen pleuritis, fibrosis intersticial, bronquiolitis obliterante, nódulos pleuropulmonares e hipertensión pulmonar.

Alteraciones cardíacas: En las autopsias las alteraciones cardíacas (serosis, nódulos, vasculitis, depósito de amiloide, aterosclerosis) son frecuentes, pero solo una pequeña proporción causa manifestaciones clínicas. Con el ecocardiograma se detectan derrames pericárdicos en casi la mitad de los enfermos hospitalizados, pero la pericarditis con manifestaciones clínicas o con expresión radiológica o electrocardiográfica es rara.

Manifestaciones neurológicas: Pueden tener tres orígenes: a) polineuropatía o mononeuritis múltiple relacionada con la vasculitis; b) compresión de nervios periféricos que esta situada cerca de una sinovial engrosadas, y c) manifestaciones derivadas de las alteraciones cervicales.

Manifestaciones oculares: En ojo las principales manifestaciones son la episcleritis y la escleritis. La episcleritis es transitoria y benigna. La escleritis, generalmente bilateral, se manifiesta por dolor intenso, lagrimeo y signos inflamatorios; la esclerótica se adelgaza provocando ectasia y a veces perforación (escleromalacia perforante) con las correspondientes complicaciones, como endoftamitis, glaucoma agudo y pérdida total de la visión.

Alteraciones laríngeas: La artritis cricoaritenoides suele ser clínicamente latente y raras veces se manifiesta por sensación de cuerpo extraño en la garganta al hablar, ronquera, dolor en la ringe y, en casos excepcionales, por síntomas obstructivos.

Síndrome de Felty: Consiste en la asociación de Artritis Reumatoidea, esplenomegalia y neutropenia. En la mayoría de los enfermos esta triada sintomática se acompaña de otras manifestaciones: adelgazamiento, pigmentación cu-

tánea, fiebre, úlceras cutáneas, vasculitis, neuropatía, adenopatías, pleuritis y pericarditis, anemia y trombocitopenia. El riesgo de infecciones es muy elevado. Es una Artritis Reumatoidea Nodular, seropositiva, a menudo con anticuerpos antinucleares y, a veces, con disminución del complemento sérico y crioglobulinemia. La etiopatogenia del síndrome de Felty es probablemente multifactorial.

Bursitis: La bursitis reumatoidea más frecuente es la retroolecraneana, a veces con nódulos reumatoideos en su interior. Un caso particular lo constituye el denominado quiste de Baker.

Tendosinovitis: Acompaña a menudo a la artritis, es muy frecuente en la mano y muñeca, y provoca dolor, tumefacción y alteración funcional.

Osteoporosis generalizada: Quizá favorecida por la escasa actividad física. Las fracturas vertebrales son frecuentes en enfermos tratados con glucocorticoides durante largo tiempo y a dosis elevadas.

Neuropatía: La afectación renal en el curso de la Artritis Reumatoidea es frecuente. Por lo común se relaciona con amiloidosis, glomerulonefritis membranosa asociada a dipenicilamina y sales de oro, intoxicación por fenacetina y otros analgésicos, acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o disfunción tubular propia del síndrome de Sjögren.⁽¹⁾

PRUEBAS DE LABORATORIO

La mayoría de los sueros de enfermos con Artritis Reumatoidea contienen anticuerpo dirigidos contra determinantes antigénicos Fc. de las moléculas de IgG; son los determinados factores reumatoideos. Hay factores reumatoideos entre la IgM, la IgG y la IgA. El factor reumatoide IgM se ha medido tradicionalmente por las pruebas clásicas de Waaler-Rose y del látex, pero en la actualidad se va imponiendo la técnica de la nefelometría automatizada. En la población sana el factor reumatoide es positivo en el 5% de los individuos, y por encima de los 65 años en alrededor del 20%. En la Artritis Reumatoidea es positivo entre el 60 y 70% de los enfermos.

Existen casos falsamente seronegativos, dado que estas pruebas no detectan los factores reumatoideos IgG e IgA. El factor reumatoide no es específico de la Artritis Reumatoidea; se haya también en las enfermedades sistémicas o del colágeno y el Síndrome de Sjögren, y en otras.

En clínica la presencia o la ausencia del factor reumatoide permite dividir la Artritis Reumatoidea en dos grupos: las seropositivas y la seronegativas. Globalmente, las seronegativas tienen mejor pronóstico. Los casos con nódulos, vasculitis, síndrome de Felty y otras

manifestaciones extrarticulares son casi siempre seropositivos.

En el 15-40% de los casos se hallan anticuerpos antinucleares, generalmente a títulos bajos, con patrón homogéneo. No se hallan anticuerpos anti-DNA. La tasa de complemento sérico suele ser normal; solo en casos graves, seropositivos, con serositis o vasculitis, puede ser disminuida.

La VSG está acelerada y la proteína C reactiva es positiva en casi todos los enfermos.

Es habitual hallar anemia normocrítica y normocromática que guarda relación con el grado de actividad. En general la tasa de hemoglobina no es inferior a 90 g/L. Se trata de una anemia por enfermedad crónica, refractaria al tratamiento con hierro.

En una tercera parte de los enfermos con Artritis Reumatoidea, la cantidad de plaquetas es superior a las cifras consideradas normales.

En fases de agudización puede haber leucocitosis, y en casos de complicaciones viscerales la leucopenia puede estar relacionada con el Síndrome de Felty o con alguna medicación.

El líquido sinovial es de tipo inflamatorio: opaco, poco viscoso, con un número total de células superior a $3 \times 10^9/L$ y un porcentaje de polimorfonucleares superior a 50. La actividad del complemento hemolítico total, del C3, del C2 y del C4 está disminuida en relación con la concentración de proteínas.⁽¹⁾

SIGNOS RADIOLOGICOS

En las fases iniciales y a veces durante largo tiempo la imagen radiológica de la articulación puede ser normal, los signos inequívocos aparecen por lo común tardíamente.

La hipertrofia de la sinovial, el edema periarticular y la distensión de la cápsula determinan un aumento de la densidad y tamaño de los tejidos blandos periarticulares. La desmineralización epifisaria, cuando alcanza cierto grado de intensidad, se manifiesta por hipertransparencia de los extremos óseos. La destrucción del cartílago hialino reduce la amplitud de la interlínea articular. La penetración del panus inflamatorio en el borde de la superficie articular del hueso se traduce radiológicamente por la desaparición de la línea de la cortical y después por una muesca o erosión marginal. Si el cartílago articular se destruye, pueden desarrollarse erosiones por compresión en la superficie articular como consecuencia de la acción de la fuerza muscular sobre el hueso desmineralizado. Por su situación, una erosión puede manifestarse como una imagen quística, es decir, como una pérdida de sustancia esponjosa, de bordes bien delimitados, con integridad de la línea de la cortical.

La evolución de las lesiones destruye progresivamente las epífisis, dando imágenes ra-

diológicas osteolíticas de forma y tamaño muy variables. La destrucción de los extremos óseos y la insuficiencia del soporte cápsuloligamentario ocasiona deformidades, actitudes viciosas, luxaciones y subluxaciones, muy visibles en las radiografías; en fases avanzadas se puede añadir ligera esclerosis subcondral y osteofitos en las articulaciones que soportan peso o bien anquilosis ósea.

Los lugares de elección de las alteraciones radiológicas son: muñecas, articulaciones metacarpofalangica, interfalángicas proximales de manos y metatarsofalangicas.⁽¹⁾

DIAGNOSTICO

De acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (ACR-American College of Rheumatology), se establece el diagnóstico de Artritis Reumatoidea cuando están presentes cuatro de los siete criterios, siempre y cuando de los criterios uno al cuatro, estén presentes al menos 6 semanas.

1. Rigidez matutina de al menos una hora de duración.
2. Artritis en 3 o más áreas articulares.
3. Artritis de las articulaciones de la mano.
4. Artritis simétrica.
5. Nódulos reumatoideos.
6. Cambios radiológicos compatibles con AR.
7. Factor reumatoide positivo.

Como es de notarse, el factor reumatoide es el criterio menos importante, ya que no todos los pacientes con Artritis lo tienen positivo y algunas personas sanas, lo tendrán positivo, sin significar tener la enfermedad.

Además de síntomas tales como hinchazón, calor, enrojecimiento y movimiento limitado de las articulaciones, la presencia de un anticuerpo (factor reumatoide) puede ser un indicio de Artritis Reumatoidea, aunque aparece también en muchas personas que no la padecen.⁽³⁾

EFFECTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA SOBRE EL EMBARAZO

El efecto del embarazo sobre el curso clínico de la enfermedad es benéfico en la mayoría de los casos.

La tendencia de las pacientes con Artritis Reumatoidea a mejorar durante el embarazo ha sido advertida en varias comunicaciones retrospectivas.⁽⁴⁾ En la mayoría de las pacientes, la mejoría tuvo lugar durante el primer trimestre. La remisión en un embarazo a menudo indica que puede esperarse una remisión similar en gestaciones posteriores. La mayoría de las pacientes que mejoraron durante el embarazo presentaron una recaída entre las 6 semanas y los 6 meses posparto.⁽⁵⁾ Recientemente se ha demostrado un efecto protector del embarazo contra el desarrollo de la Artritis Reumatoidea.^{(6) (7)}

A pesar del hecho de que la mayoría de las mujeres mejoran durante el embarazo y que este parece proteger contra la Artritis Reumatoidea, hay casos que empeoran durante la gestación o que desarrollan la enfermedad durante el embarazo.⁽⁵⁾

No existen evidencias de que las mujeres con Artritis Reumatoidea tengan incremento en el riesgo de presentar abortos espontáneos, preeclampsia o parto pretérmino. Sin embargo, la relación no se ha investigado de manera exhaustiva. No parece ejercer efectos significativos sobre la capacidad para tener un embarazo, un parto y un recién nacido normal.⁽⁸⁾ No se observaron indicios de infertilidad, pero la fecundidad (la probabilidad de concepción) fue menor.⁽⁹⁾

Los estudios sugieren que los anticonceptivos orales pueden proteger contra la Artritis Reumatoidea, y tal vez contra las formas de enfermedad más graves, aunque no está esclarecido el mecanismo de este fenómeno.⁽¹⁰⁾

INMUNOLOGIA DEL EMBARAZO

El embarazo es una situación fisiológica caracterizada por diversos cambios inmunoendocrinos con el objeto de que el sistema inmunitario alcance tolerancia a los antígenos paternos y fetales.

Los procesos que participan en este fenómeno de tolerancia inmunológica son complejos y no están totalmente dilucidados.

Se requieren diversos factores locales en la interfase materno-fetal para mantener la tolerancia y asegurar la supervivencia total.

El rechazo del trofoblasto se evita a través de la expresión regulada de antígenos del HLA por las células del trofoblasto placentario (HLA-G), y por la prácticamente ausencia de antígenos HLA de clase I, lo que favorece la tolerancia materna.

Las citoquinas Th2 (IL4, IL10 y factor inhibidor de leucemia) favorecen la regulación de procesos fundamentales para la supervivencia embrionaria, como la vascularización y el control de la reacción inmunitaria materna. Existe evidencia de que se produce un cambio en la respuesta de las células T helper 1 a T helper 2 durante el embarazo. Esto produce una inhibición de la inmunidad celular y un aumento de la inmunidad humoral. Este cambio en el patrón de citoquinas se ve influenciado por cambios hormonales.⁽¹¹⁾

MECANISMO DE MEJORIA

Aún no se conoce el mecanismo exacto de la mejoría de la Artritis Reumatoidea en el curso de la gestación.⁽¹¹⁾

Los posibles mecanismos parecen ser de carácter multifactorial.

Los niveles sanguíneos aumentados de esteroides por sí solo no explican por completo la mejoría durante el embarazo.

No se han podido correlacionar el cambio de la actividad de la Artritis Reumatoidea y las concentraciones plasmáticas de corticosteroides; los niveles plasmáticos de cortisol se normalizan en los 5 días posparto y la Artritis Reumatoidea no se exacerba hasta 4 o 6 semanas después del parto. Además, los corticosteroides plasmáticos están unidos en su mayor parte a transcortina.⁽¹¹⁾

La proteína de zona del embarazo (PZP) ejerce un efecto supresor sobre la actividad inflamatoria de las células polimorfonucleares. La cronología de la mejoría de la Artritis Reumatoidea guarda un paralelo con el aumento de la concentración de PZP durante el embarazo. La ausencia de mejoría observada en aproximadamente un 25% de las pacientes puede estar relacionada con la incapacidad de la mujer de sintetizar cantidades suficientes de PZP.⁽¹¹⁾

Además la respuesta inmune mediada por células está alterada durante el embarazo, con aumento de la función de las células supresoras y depresión de la respuesta de las células B. Estas respuestas pueden contrarrestar la depresión de la función de las células T supresoras observada en la Artritis Reumatoidea.⁽¹¹⁾

REACTIVACION DE LA ENFERMEDAD

A las pocas horas del parto los niveles plasmáticos de CRH, ACTH, cortisol y progesterona declinan precipitadamente.

La lactancia materna incrementa los niveles plasmáticos de prolactina y oxitocina.

Existe además una producción deficiente de hormonas adrenales y gonadales.

Es probable que exista predominio de citoquinas Th1 y función subóptima de la inmunidad mediada por células.⁽¹²⁾

TRATAMIENTO

Como todavía se desconoce la causa de la Artritis Reumatoidea, no es posible hablar en términos de curación en este momento. Sin embargo, es posible controlar la inflamación y aliviar así el dolor, restablecer la función y prevenir las deformidades y el daño resultantes de la inflamación persistente. Para alcanzar estos objetivos se recurre a una combinación de tratamiento farmacológico, educación del paciente, fisioterapia y terapia ocupacional.⁽¹³⁾

Salicilatos

Es el pilar del tratamiento farmacológico.

Aunque inespecíficos, son excelentes agentes antiinflamatorios y sirven para controlar la inflamación reumatoidea.

Se impone la medicación regular en cantidades suficientes para observar los efectos antiinflamatorios (3,6 a 4 g/día) para lograr un ni-

vel sanguíneo suficiente de salicilatos de 20 mg/100 ml.

Se prefiere el ácido acetilsalicílico, que en comparación con otros antiinflamatorios, los efectos colaterales son mínimos.

Pueden aparecer complicaciones gastrointestinales, por ejemplo, las irritaciones son comunes en preparados sin revestimiento, pero se evitan en gran medida con los preparados con revestimiento entérico.

Interfieren en la agregación plaquetaria, pero esto rara vez provoca una hemorragia clínicamente significativa.

El salicismo (acúfeno y sordera, aparentemente con dosis de 25 mg/día) se trata disminuyendo la dosis. Estos síntomas se pueden utilizar como parámetros para alcanzar niveles terapéuticos cuando no es factible efectuar dosis de la concentración sanguínea.⁽¹¹⁾

Por lo general la aspirina es relativamente segura durante la gestación. Dos estudios retrospectivos han mostrado una mayor incidencia de gestación prolongada, prematuridad, trabajo de parto más prolongado y mayor pérdida de sangre durante el embarazo y el parto, así como una incidencia más alta de anemia en las mujeres que toman grandes cantidades de aspirina durante el embarazo.

Los salicilatos no estarían contraindicados durante el embarazo,⁽¹⁴⁾ pero se recomienda suspender su utilización por lo menos siete días antes del parto, ya que se ha sugerido que la ingesta de aspirina dentro de los diez días del parto determina anomalías hemostáticas maternas y fetales.⁽¹⁵⁾ Además se sabe que los salicilatos atraviesan la placenta, y que también son excretados en la leche materna, pero no se han observado efectos graves. A pesar de estos riesgos, se prefieren los salicilatos para el tratamiento de la AR durante el embarazo.⁽¹¹⁾

El ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias en un estudio de 14.864 mujeres evaluadas prospectivamente, no se encontró incremento en el número de malformaciones congénitas en pacientes que tomaron dosis moderadas de aspirina.⁽¹⁶⁾

Sin embargo, se ha reportado el riesgo de presentar hemorragia neonatal, incluyendo hemorragia cerebral, y cierre prematuro del conducto arterioso, por lo que su uso debe suspenderse en el último trimestre del embarazo.⁽¹⁵⁾ La aspirina debe de usarse con precaución en la lactancia, ya que a dosis de 325 mg, al día se han encontrado hasta en un 0,06%-25% de la dosis en el producto a las 3-6 horas después de la ingesta.

AINES

Se considera que todos los inhibidores de la ciclooxigenasa pueden causar alteraciones en la madre y en el feto. El riesgo de aborto aumen-

ta 6.99 veces en pacientes que usan AINES las primeras 7-9 semanas de gestación.

Se los considera como nivel de riesgo B, en dosis altas como nivel C, y cuando se usan cerca del parto, nivel D, por lo cual deben suspenderse en el tercer trimestre.

Se han encontrado en estudios de modelos animales que el uso de AINES inhibidores de la cicloxigenasa bloquean la implantación del blastocito.⁽¹⁷⁾

Efectos en la madre: Los posibles efectos en la madre incluyen parto prolongado, incremento en el riesgo de sangrado periparto y anemia; sin embargo estos problemas disminuyen si los AINES se suspenden seis semanas antes del parto.^(18, 19, 20)

Efectos en el producto: También se han reportado casos de cierre prematuro de conducto arterioso, disminución del flujo plasmático renal en los productos de pacientes quienes tomaron indometacina, ketoprofeno, e ibuprofeno. De igual forma se ha encontrado disminución en la cantidad de líquido amniótico.^(19, 20)

Se han reportado niveles de naproxeno, piroxicam, ibuprofeno y diclofenac en la leche materna. Sin embargo, se ha demostrado que la indometacina y el sudilaco entran a la circulación enterohepática del producto, y estos deben evitarse durante la lactancia. En pacientes con ictericia neonatal se debe evitar el uso de AINES, ya que pueden alterar el metabolismo de las bilirrubinas e incrementar el riesgo de Kernicterus.⁽²¹⁾

Medicaciones supresoras

Estas medicaciones se utilizan para controlar la inflamación articular persistente que no responde a los salicilatos ni a otros agentes antiinflamatorios no esteroides.⁽¹¹⁾

Sales de oro

Algunos estudios controlados han mostrado su eficacia para mejorar la inflamación reumatoidea.⁽²²⁾ No se conoce bien el mecanismo de acción del oro, pero hay evidencias de que produce una reducción de los títulos del factor reumatoide y de las concentraciones de otras inmunoglobulinas.

Se administra por vía IM, inyecciones semanales de 50 mg. durante un mínimo de 20 semanas. Cuando se observa una mejoría, se puede reducir de manera gradual la frecuencia de las inyecciones hasta una dosis de mantenimiento de 50 mg. una vez al mes. Generalmente no se observa mejoría hasta que se han administrado alrededor de 700 mg.

Es un agente potencialmente tóxico. Su efecto colateral más frecuente en la erupción cutánea (clásicamente pruriginosa). Aunque se ha continuado el tratamiento en pacientes con reacciones cutáneas, se lo debe suspender en

casos de reacciones graves y si hay compromiso de las mucosas.

La supresión de la médula ósea es una complicación infrecuente pero preocupante. Es por esto que se deben controlar plaquetas, hemoglobina y recuento leucocitario, cuyas disminuciones suelen anunciar tal complicación, por lo tanto estos parámetros se controlan de rutina antes de aplicar cada inyección.

Otras complicaciones: nefritis por inmunocomplejos (revisar el análisis de orina para detectar indicios de proteinuria; ésta es reversible con la suspensión del fármaco), colitis, toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad.⁽¹¹⁾

Hay comunicaciones de tratamientos exitosos con oro durante el embarazo sin efectos nocivos.⁽¹⁸⁾ El oro se une a las proteínas, y presuntamente atraviesa poco la placenta.⁽¹¹⁾ Varias pacientes medicadas con oro por vía oral tuvieron hijos normales.⁽²⁴⁾

A pesar de su uso en apariencia seguro, como la Artritis Reumatoidea con frecuencia remite durante el embarazo, es más aconsejable posponer la iniciación del tratamiento con oro hasta después del parto.⁽¹¹⁾

Agentes antipalúdicos

En estudios controlados han demostrado ser eficaces, y que se comparan favorablemente con el tratamiento con oro en los estadios tempranos de la enfermedad.⁽²⁵⁾ Tienen la ventaja sobre las sales de oro que se administran por vía oral una vez al día, y que carecen de complicaciones renales y hematológicas.

Principal efecto adverso: irritación gastrointestinal y daño ocular, que resulta de su depósito en la retina. Esto parece estar relacionado con la dosis, y suele ser reversible. Los depósitos corneanos no constituyen una contraindicación del tratamiento antipalúdico. Se recomiendan exámenes oftalmológicos regulares para detectar toxicidad retiniana precoz, y se debe suspender el tratamiento si se detectan signos de toxicidad retiniana.⁽¹¹⁾

La hidroxiclороquina es menos tóxica que el sulfato de cloroquina.

La mayor parte de la bibliografía existente sobre los antipalúdicos durante el embarazo se relaciona con la profilaxis del paludismo, en la que se indica una dosis mucho menor que las administradas en enfermedades reumáticas. Aunque hay comunicaciones de embarazos no complicados en pacientes tratadas con antipalúdicos, no se recomienda su prescripción en las embarazadas con enfermedades reumáticas.^{(22) (26) (27)}

Los antimaláricos se utilizan como fármacos modificadores de la enfermedad en la Artritis Reumatoidea, y también en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado para manifestaciones articulares y cutáneas.

Fertilidad y concepción: No existen reportes acerca de efectos adversos sobre la fecundidad o la concepción con el uso de antimaláricos.

Se consideran clase C según la FDA durante su uso en el embarazo.

Eficacia de los antimaláricos: En pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado y embarazo, un estudio comparó a 36 pacientes, quienes recibieron hidroxiquina (HCQ) con 50 controles sin uso de HCQ. Los resultados acerca de la actividad de la enfermedad fueron similares en ambos grupos.⁽²⁸⁾ En algunos otros reportes se ha documentado que la suspensión de la HCQ durante el embarazo puede exacerbar la enfermedad; en un estudio reciente doble ciego controlado con placebo, se analizó la eficacia de la HCQ. En él se incluyeron a 20 pacientes embarazadas, 10 recibieron HCQ y 10 placebo; el resultado fue evaluado con el Índice de actividad del Lupus (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-SLEDAI), 55 al inicio y al término del embarazo; los resultados describieron que las diez mujeres con uso de HCQ al final del embarazo presentaron un SLEDAI de 0-3, y en el grupo del placebo cinco reportaron un SLEDAI de 0-3, tres pacientes tuvieron un SLEDAI de 4-11 y dos pacientes tuvieron SLEDAI mayor a 14 puntos.⁽²⁹⁾

Efectos en la madre: Los datos obtenidos de varios estudios demuestran que la HCQ puede ser utilizada sin riesgo durante el embarazo. Además, la suspensión del fármaco durante la detección del embarazo, no detiene la exposición del embrión o feto, ya que la vida media es larga, y la eliminación es lenta en los tejidos de la madre.⁽³⁰⁾

Efectos en el producto: La HCQ atraviesa la barrera placentaria, y en teoría, se acumula en el tracto uveal del feto. Sin embargo, no hay reportes de malformaciones congénitas en niños expuestos a este fármaco por Lupus Eritematoso Generalizado o Artritis Reumatoidea.⁽¹⁸⁾ Parke y West reportaron a nueve niños nacidos vivos (4 a término y 5 pretérmino) sin anomalías congénitas durante un seguimiento de 33 meses.⁽³¹⁾

Buchanan y colaboradores revisaron retrospectivamente los resultados de 36 embarazos en 33 pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado expuestos a HCQ y comparados con 53 controles. Los resultados fueron similares en ambos grupos, y no se reportaron malformaciones congénitas de la HQC.⁽²⁸⁾ En una publicación reciente, Klinger y colaboradores estudiaron a 21 niños nacidos de madres que tomaron HQC y cloroquina; el promedio de duración de la exposición fue de 7.2 meses, y no se encontraron anomalías oculares en los niños.⁽³²⁾

Efectos en la lactancia: Sólo se han encontrado concentraciones bajas de HCQ en la leche. Sin embargo, por el porcentaje de eliminación y por el potencial de acumulación del fármaco en el producto, la lactancia durante la ingesta diaria de HCQ debe de ser cautelosa. La Asociación Americana de Pediatría clasifica esta droga como compatible con la lactancia.

Penicilamina

Es el más reciente de los medicamentos antirreumáticos.⁽³³⁾ Se ha demostrado que es tan eficaz como el oro en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea, con similares efectos colaterales, por lo cual se aplican las mismas precauciones.

Tiene un mecanismo de acción similar.

Se administra por vía oral (cápsulas de 250mg). la dosis inicial es una cápsula por día, que puede aumentarse lentamente (a intervalos mensuales) hasta una dosis de 500 a 750 mg/día.

Se ha observado que puede ser eficaz en pacientes que han sido resistentes al tratamiento con oro, o que han tenido reacciones al mismo. No se debe administrar simultáneamente con oro.

Esta droga atraviesa la placenta, y puede provocar considerable daño fetal. Por lo tanto, teniendo en cuenta la mejoría de la Artritis Reumatoidea durante el embarazo, es conveniente suspender el tratamiento hasta el final del embarazo.⁽¹¹⁾

Sulfasalazina

Es el único fármaco que fue desarrollado originalmente para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea.⁽³⁴⁾ Su utilización durante el embarazo sólo ha sido comunicada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en las que parece ser segura.⁽²⁶⁾ Aparentemente no aumenta el número de alteraciones fetales ni la frecuencia de abortos. Como sucede con otros agentes que modifican la enfermedad, es preferible no utilizarlo durante el embarazo. Tiene dos metabolitos activos: el 5 amino-salicílico y la sulfapiridina. Esta última atraviesa la placenta, y sus concentraciones en el feto son casi similares a las maternas.

La Asociación Americana de Pediatría considera que debe utilizarse con precaución en madres que amamantan.

Medicaciones inmunosupresoras y citotóxicas

Cuando las medicaciones supresoras de la enfermedad son insuficientes para controlar la actividad de la enfermedad o provocan efectos colaterales inaceptables o reacciones tóxicas, se debe considerar el siguiente paso de la pirámide terapéutica:

- Azatioprina
- Ciclofosfamida
- Metrotexato

Todas son supresoras de la médula ósea, y han demostrado eficacia en estudios controlados.^{(35) (36)}

La ciclofosfamida parece presentar efectos colaterales más graves que las otras dos.

La azatioprina tiene efectos colaterales dermatológicos y gastrointestinales. El metrotexato presenta efectos colaterales hepáticos, gastrointestinales y pulmonares.

La ciclofosfamida produce cistitis hemorrágica, y ha causado malformaciones fetales después de la exposición al fármaco en el primer trimestre.⁽²⁶⁾ Los tres fármacos predisponen a infecciones, y la ciclofosfamida y la azatioprina han sido implicadas como posibles causas de patología maligna.

Dado que la mayoría de las pacientes con Artritis Reumatoidea mejoran durante la gestación, a veces no es necesario considerar el tratamiento inmunorregulador durante el embarazo. La dificultad surge cuando se desea iniciar este tipo de tratamiento en una paciente que desea quedar embarazada; en esta situación sería más seguro indicar tratamiento con oro, sulfasalazina o azatioprina.⁽¹¹⁾

Azatioprina: Ha sido utilizada con éxito en el embarazo en pacientes con trasplante renal y en pacientes con enfermedad de Crohn.⁽³⁷⁾

Tiene efectos colaterales dermatológicos y gastrointestinales.

Cuando una paciente con Artritis Reumatoidea ha respondido bien a la azatioprina y existe el temor de que su suspensión provoque exacerbación, es posible continuar con la administración del fármaco durante el embarazo.

También puede ser el agente inmunosupresor/citotóxico que se puede administrar en forma segura durante el embarazo.

El feto parece estar protegido porque el hígado fetal carece de la enzima que degrada la azatioprina en sus metabolitos activos.⁽³⁰⁾ La azatioprina es un análogo de las purinas que interfiere con la síntesis de ribonucleótidos de adenina y de guanina, disminuyendo con esto la función de la inmunidad celular. Se ha utilizado en trasplantes de órganos, en Artritis Reumatoidea, y en Lupus Eritematoso Generalizado.^(18, 30)

Fertilidad y concepción: No hay estudios que demuestren efectos adversos sobre la fertilidad y concepción en los pacientes que toman azatioprina.⁽³⁸⁾

Eficacia: La azatioprina es un fármaco que se ha utilizado como inmunosupresor en pacientes transplantadas y con embarazo, con una buena respuesta y sin efectos importantes sobre el producto.⁽³⁹⁾ En nefropatía lúpica activa

se ha reportado que es el fármaco de elección durante el embarazo.⁽⁴⁰⁾

Efectos en el producto: La FDA la considera como riesgo D durante el embarazo. La carencia de enzimas hepáticas fetales como la inosinato pirofosforilasa, que convierte a la azatioprina a sus metabolitos activos, protege al feto de los efectos tóxicos del fármaco durante los primeros meses del embarazo; sin embargo, posteriormente cruza rápidamente la barrera placentaria, y se han encontrado niveles del fármaco en la sangre fetal.⁽³⁰⁾ Se han reportado casos aislados de polidactilia preaxial, y polidactilia del pulgar, pie varo equino bilateral, y estenosis de la válvula pulmonar en productos de pacientes con ingesta de este fármaco durante el primer trimestre de embarazo.⁽⁴¹⁾

Efectos en la lactancia: Se ha reportado que puede producir inmunosupresión en los niños. La Asociación Americana de Pediatría no recomienda la lactancia durante el tratamiento con azatioprina.

Ciclofosfamida: Parece presentar efectos colaterales más graves. Entre otras, produce cistitis hemorrágica.

Se han reportado malformaciones fetales después de la exposición al fármaco en el primer trimestre.⁽²⁶⁾ Este fármaco es un agente alquilante que se ha utilizado en enfermedades neoplásicas y en enfermedades reumáticas como Lupus Eritematoso Generalizado, Artritis Reumatoidea Juvenil, y Artritis Reumatoidea.

La FDA lo considera como riesgo D en el embarazo.⁽³⁸⁾

Fertilidad y Concepción: El riesgo de amenorrea y falla ovárica en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado aumenta hasta en un 70% en pacientes con uso de ciclofosfamida (CFM) por vía oral, y del 45% con el uso de CFM intravenosa, en especial en pacientes mayores de 31 años y con más de 15 dosis mensuales acumuladas.⁽⁴²⁾

Eficacia: La eficacia de la CFM en enfermedades reumáticas durante el embarazo no se ha evaluado porque este fármaco es altamente teratogénico.

Estudio en animales: En animales de experimentación se han encontrado defectos craneofaciales con exposición durante el primer trimestre del embarazo, como labio y paladar hendido.⁽⁴³⁾

Efectos en el producto: Se han reportado en pacientes con cáncer y embarazo, productos con bajo peso al nacer.⁽⁴⁴⁾ Los defectos congénitos en productos de pacientes que reciben CFM en el primer trimestre de embarazo por cáncer o lupus son anomalías faciales.⁽⁴⁵⁾ El riesgo de desarrollar malformaciones congénitas después de la exposición a CFM se ha estimado entre 16 a 22%.^(20, 45) La exposición durante el segundo y tercer trimestre tiene menos

efectos graves. Sin embargo, se han reportado casos de productos con pancitopenia neonatal. *Efectos en la lactancia:* Se considera un fármaco contraindicado en la lactancia, ya que produce leucopenia y linfopenia en los lactantes de madres que han utilizado este fármaco.

Metotrexato: Puede producir abortos espontáneos cuando se lo administra en etapas tempranas de la gestación.⁽²⁶⁾ No se recomienda su uso rutinario durante la gestación.⁽⁴⁶⁾

No existen antecedentes de que el metotrexato afecte la fertilidad femenina. Sin embargo, en pacientes que usan este fármaco se deben de utilizar métodos anticonceptivos seguros, ya que es embriotóxico, y en caso de que se deseen embarazar, se debe suspender el fármaco 3 a 6 meses antes de la concepción.⁽¹⁸⁾

Se considera contraindicado en el embarazo. Los defectos congénitos son similares a los encontrados en los pacientes con deficiencia de ácido fólico y con otro antagonista de los folatos, como la aminopterina. Las malformaciones inducidas por metotrexato incluyen anormalidades del sistema nervioso central, anencefalia, hidrocefalia, mielomeningocele, mielosupresión (dos casos en pacientes con otros antineoplásicos), y un raro desorden pulmonar llamado alveolitis fibrosante.^(46, 47) Los niños vivos nacidos sin malformaciones aparentes al final del embarazo, no reportaron alteraciones en el crecimiento y el desarrollo durante el seguimiento. Los autores concluyen que la suplementación con ácido fólico y dosis bajas de metotrexato fueron la causa de la ausencia de malformaciones en estos niños.⁽⁴⁸⁾

Sin embargo, Buckley y colaboradores reportaron un producto con múltiples malformaciones congénitas de una paciente con Artritis Reumatoidea Juvenil que tomó metotrexato a dosis bajas semanales, y suplemento con ácido fólico.⁽⁴⁷⁾ Por lo anterior, se ha considerado al metotrexato como teratogénico aún a dosis bajas, aunque el uso de ácido fólico aparentemente disminuye la frecuencia de éstas. Los reportes son limitados y sólo se refieren a reporte de casos.

Efectos en la lactancia: Se contraindica el uso del metotrexato en la lactancia. Se ha encontrado el 0.93% de la dosis total en la leche materna. Sin embargo, se puede acumular en los tejidos del producto y producir efectos hepatotóxicos. La Academia Americana de Pediatría considera al metotrexato como contraindicado durante la lactancia, porque puede producir severos efectos adversos en el producto, incluyendo supresión inmune y neutropenia.

Esteroides sistémicos

No están indicados en el tratamiento de la Artritis Reumatoidea no complicada,⁽⁴⁹⁾ y no se ha demostrado que modifiquen la evolución de

la enfermedad a largo plazo. Además, tienen múltiples efectos colaterales que impiden su administración rutinaria. Estas reacciones varían desde efectos inmediatos (aumento de peso, giba de búfalo, adelgazamiento de la piel, estrías, irritación gastrointestinal e HTA), hasta reacciones más diferidas (DBT, osteoporosis, cataratas y predisposición a las infecciones).

Además pueden provocar daño al enmascarar los signos de inflamación articular, lo que permite que la destrucción de la articulación pase desapercibida.

No existen estudios en humanos que demuestren que los esteroides son teratogénicos, por lo que se han considerado como nivel de riesgo B en el embarazo.⁽¹⁸⁾

Muchas pacientes han recibido tratamiento esteroide durante el embarazo.⁽⁵⁰⁾ Sin embargo, existe el riesgo de supresión suprarrenal del feto que induce a hipogonadismo en el recién nacido.

Efectos en el producto: Los agentes de corta acción, como la prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona, son metabolizadas por la 11-hidrogenasa placentaria, y el feto se expone sólo a un 10% de la dosis recibida por la madre.⁽⁵¹⁾ Por lo tanto, no se han demostrado efectos sobre el producto en seres humanos, solo casos anecdóticos, en donde se reportó catarata en un niño posterior al tratamiento con prednisona en la madre durante el embarazo,⁽⁵²⁾ y en otro caso de tratamiento con dosis altas de corticoides se reportó disminución de los movimientos fetales cuando se utilizó glucocorticoides para la maduración pulmonar.⁽³⁸⁾

Efectos en la lactancia: La Academia Americana de Pediatría considera la prednisona y la prednisolona como útiles durante la lactancia. Sólo se recomienda iniciar la lactancia cuatro horas posterior a la ingesta del fármaco.

A dosis altas de prednisona, por ejemplo 80 mg/día, al lactante sólo le llega el 0.1% de la dosis, menos del 10% de la producción endógena de cortisol en el producto.

Dado que la Artritis Reumatoidea mejora en la mayoría de las pacientes durante el embarazo, pocas veces hay que recurrir a los esteroides orales.

Los esteroides intraarticulares no se asocian con los efectos colaterales graves observados en tratamientos prolongados, y se ha demostrado que es una forma eficaz de controlar la inflamación articular local.⁽¹³⁾ Se puede indicar en cualquier fase del manejo de la enfermedad.

Las inyecciones intraarticulares de esteroides son una modalidad terapéutica útil durante el embarazo. Aunque hay cierto grado de absorción hacia la circulación sistémica, esto se halla relacionado con la dosis administrada y no tiene duración prolongada.⁽¹¹⁾

PARTO EN LA ARTRITIS REUMATOIDEA

No hay comunicaciones de problemas obstétricos particulares en embarazadas con Artritis Reumatoidea.

Pueden existir complicaciones cuando existe afectación importante de la cadera por la enfermedad.

La columna cervical puede estar afectada por una luxación atlantoaxoidea, lo cual puede originar problemas en caso de flexión excesiva del cuello durante la anestesia.⁽¹¹⁾

CONCLUSION

La Artritis Reumatoidea es una enfermedad común que afecta a 1-2% de la población, y tiene el doble o triple de frecuencia en las mujeres. Se presenta a cualquier edad, pero la mayoría de los casos se manifiesta entre los 20 y 60 años. La relación entre la Artritis Reumatoidea y el embarazo no ha sido investigado de modo exhaustivo. La tendencia de las pacientes a mejorar durante el embarazo ha sido advertida en varios estudios retrospectivos. En la mayoría, la mejoría tuvo lugar durante el primer trimestre, y una remisión similar en gestaciones posteriores.

No se pudo demostrar que las pacientes tengan un riesgo mayor de presentar abortos espontáneos, preeclampsia o parto pretérmino. Tampoco parece ejercer efecto significativo sobre la capacidad de tener un embarazo, un parto y un recién nacido normal, pero sí se demostró que la fecundidad (la probabilidad de concepción) fue menor, como así también pueden presentarse complicaciones durante el parto cuando existe lesión importante de la cadera o de la columna cervical por una luxación atlantoaxoidea.

Los posibles mecanismos (aún no conocidos) de la mejoría de la Artritis Reumatoidea en el curso de la gestación, parecen ser de carácter multifactorial.

Por lo expuesto anteriormente, no es posible hablar en términos de curación en este momento, pero sí se podría controlar la enfermedad. Los salicilatos son el pilar del tratamiento farmacológico; aunque inespecíficos, son excelentes para controlar la inflamación. El ácido acetilsalicílico es el que presenta menos efectos colaterales. Se recomienda suspender su uso por lo menos siete días antes del parto, ya que determinan anomalías hemostáticas maternas y fetales, pero a pesar de esto se lo sigue prefiriendo.

Las sales de oro, los antipalúdicos, la penicilamina y la sulfasalazina se utilizan para controlar la inflamación articular persistente que no responde a los salicilatos ni a otros A.I.N.E.S. También han demostrado eficacia en estudios controlados la azatioprina, la ciclofosfamida y el metotrexato, drogas inmunosupresoras y ci-

totóxicas, aunque no son utilizados frecuentemente por sus efectos colaterales.

BIBLIOGRAFIA

1. Escofer DR. Artritis Reumatoide. En: Farreras VP, Rozman C y col. Medicina Interna. 13ª ed. España, Madrid: Harcourt Brace Publishers International, 1995: vol 1: 1005-1012.
2. Lipsky PE. Artritis Reumatoide. En: Harrison TR, Kasper DL y col. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México, D. F.:Mc Graw-Hill, 2006: vol 2: 2166-2175.
3. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S. Textbook of Rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: vol 1: 896.
4. Bulmash JM. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Obstet Gynecol Annu 1978, 8: 276.
5. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1997, 23: 195.
6. Hazes JM, Dukmans BA y col. Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1990, 33: 1770.
7. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1992, 35: 152.
8. Kaplan D, Diamond H. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1965, 8: 286.
9. Nelson JL, Koepsell RD, Dugowson CE y col. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1993, 36: 7.
10. Bijlsma JW, Van Den Brink HR. Estrogens and rheumatoid arthritis. Am J Reprod Immunol 1992, 28: 231.
11. Burrow GN, Duffy TP. Complicaciones médicas durante el embarazo. 5a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2001: 19:452-455.
12. Cassola M, Vargas JC y col. Terapéutica en embarazo y lactancia. Rev Mex Reumat 2003, 18(2):147-156.
13. Harris ED. Treatment of rheumatoid arthritis. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S y col. Textbook of rheumatology. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders 1997: vol 1:933.
14. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M y col. Effects of anti-inflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. Semin Arthritis Rheum 1988, 18:88.
15. Stuart MJ, Gross SJ, Eltvel H, Braeber G. Effects of acetylsalicylic acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. N Engl J Med 1982, 307:909.
16. Turner G, Collins E. Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. Lancet 1975, 2:338-339.
17. Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reproduction. Am J Obstet Gynecol 1993, 169:1255-1265.
18. Janssen M, Genta M. The effects of Immunosuppressive and Antiinflammatory Medications on Fertility, Pregnancy and Lactation. Arch Intern Med 2000, 160: 610-619.
19. Ostensen M, Ostensen H. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Pregnant patients with Rheumatic Disease. J Rheumatol 1996, 23: 1045-1049.
20. Pizuto J y col. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. Cancer treatrep 1995, 64:679-683.
21. Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. The Transfer of Drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994, 93: 137-150.
22. Gordon DA. Gold compounds and penicillamine in the rheumatic diseases. En:Kelley WN, Harris ED, Ruddy S y col. Textbook of Rheumatology. 5a. ed. Philadelphia:WB Saunders, 1997:vol 1: 759.
23. Gladman D, Koren G. Second line agents in rheumatic diseases during pregnancy. En:Van de Putte L, Furst DE, Williams HJ y col. Therapy of Systemic Disorders. New York: Marcel Dekker, 1997:657.
24. Bennet PN, Humphries SJ, Osborne JP y col. Use of sodium aurothiomalate during lactation. Br J Pharmacol 1990, 29:777.

25. Rynes RI. Antimalarial drugs. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB y col. Textbook of Rheumatology. 4a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993: vol 1: 731.
26. Ostensen MA. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. Am J Reprod Immunol 1992, 28:148.
27. Levy M, Buskila D, Gladman DD y col. Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. Am J Perinatol 1991, 8:174.
28. Buchanann N, Tobui E, Khamashta M, Lima F, Kerslake S, Huges G. Hidroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. Ann Rheum Dis 1996, 55:486-488.
29. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC y col. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. Lupus 2001, 10:401-404.
30. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. Rheum Dis Clin 1997, 23:149-167.
31. Parke A, Wets B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol 1996, 23:1715-1718.
32. Klinger G, Morad Y, Westall C, Laskin C. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. Lancet 2001, 358: 813-814.
33. Jaffe A. Penicillamine. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB y col. Textbooks of Rheumatology. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:vol 1: 760.
34. Day RO. Sulphasalazine. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB y col. Textbook of Rheumatology. 5a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: vol 1: 741.
35. Fauci AS, Young KR. Immunoregulatory agents. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB y col. Textbook of Rheumatology. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunder, 1997: vol1: 805.
36. Weinblatt ME. Methotrexate. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB y col. Textbook of Rheumatology. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997: vol 1: 771.
37. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE y col. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1990, 99:443.
38. Reinisch JM, Simon NG. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. Science 1978, 202: 436-438.
39. Davidson JM, Lindherimer MD. Pregnancy in renal transplant recipients. J Reprod Med 1982, 27:613:662.
40. Felson DT, Anderson J. Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis: results of a pooled analysis. N Engl J Med 1984, 311:1528-1533.
41. Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity and embryotoxicity: review of the literature and case report. Obstet Gynecol 1981, 58: 247-250.
42. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM y col. Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Inter Med 1993, 119:366-369.
43. Fritz H, Hess R. Effects of cyclophosphamide on embryonic development in the rabbit. Agents Actions 1971, 2:83-86.
44. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy: review of reported cases. J Obstetric Gynecol 1968, 75:307-312.
45. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R y col Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. Obstet Gynecol 1988, 72: 462-464.
46. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, Mackenzie AH y col. Outcome of first trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic diseases. Am J Med 1990, 88:589.
47. Buckley L, Bullaboy C, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. Arthritis Rheum 1997, 40: 971-973.
48. Ostensen M, Hartmann H, Salvensen Kjell. Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature. J Rheumatol 2000, 27:1872-1875.
49. Gladman DD. Corticosteroids in the treatment of rheumatoid arthritis. In Gordon DA y col. Rheumatoid Arthritis. 2da. ed. New York: Medical Examination Publishing Co, 1985: 77.
50. Rayburn WE. Glucocorticosteroid therapy for rheumatic diseases: Maternal, fetal and breast-feeding considerations. Am J Reprod Immunol 1992, 28:138.
51. Blanford AT, Murphy BP. In vitro metabolism of prednisolone, dexametasona, betamethasone, and cortisol by the human placenta. Am J Obstet Gynecol 1977, 27: 264-267.
52. Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid injection. J Pediatric Ophthalmol Strabismus 1975, 12:107-108.