

ACTUALIZACIÓN

Enfermedad reumatológica y embarazo

Carlos-Enrique Toro Gutiérrez¹, Mario Andrés Quintana Duque²,
María Fernanda Escobar³, Carlos Alberto Cañas Dávila⁴,
Antonio Iglesias Gamarra⁵, José Félix Restrepo⁶

Resumen

La presencia de enfermedad reumatológica en el embarazo no es infrecuente. Este hecho se favorece por la mayor prevalencia de enfermedades reumáticas en mujeres en edad fértil. El efecto del embarazo en la enfermedad reumatológica varía de acuerdo a la enfermedad; en algunos casos se tiende a exacerbar la patología de base, mientras que en otros tiende a remitir. Independiente de cuál sea la situación, la enfermedad reumática en el embarazo siempre representa un desafío importante para el equipo médico tratante. El tratamiento de cada condición difiere del estándar porque muchos medicamentos poseen efectos adversos para el embarazo y adicionalmente, en los estudios clínicos con frecuencia se excluye a la población obstétrica por lo que muchas de las recomendaciones en este grupo de pacientes provienen de observaciones clínicas. El conocimiento preciso del problema y la inclusión del médico reumatólogo en el equipo de tratamiento son pasos fundamentales para obtener un mejor resultado materno-fetal. En este artículo analizamos las

enfermedades reumáticas más frecuentes y su relación con el embarazo.

Palabras clave: síndrome antifosfolípido, embarazo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia, distrofia simpática refleja.

Summary

The association between rheumatic diseases and pregnancy is not uncommon. This is due to the high prevalence of the rheumatic diseases among young women. The effect of pregnancy on any rheumatic disease is unique to each rheumatologic condition; in some cases pregnancy is the trigger for a flare-up, while in other cases the disease tends to go to remission. Independent to the clinical scenario, rheumatic diseases on a pregnant women is always a challenge for the medical team. Treatment for each condition differs from the standard of care, because many drugs may have serious side effects on pregnancy. Besides, obstetric population is commonly excluded from clinical trials, so most recommendations are made by expert opinion and clinical observations. The precise understanding of this situation and the participation of a rheumatologist in the medical team are essential elements to achieve the best outcomes. In this paper we review the most frequent rheumatic diseases and its relation with pregnancies.

1. Médico Residente Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
2. Médico Cirujano. Universidad Nacional de Colombia.
3. Médica Gineco-obstetra. Fundación Clínica Valle del Lili.
4. Médico Reumatólogo. Profesor asociado Instituto de Ciencias de la Salud – CES. Fundación Clínica Valle del Lili.
5. Médico Internista-Reumatólogo. Profesor Titular Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
6. Médico Internista-Reumatólogo. Profesor Titular Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: enero 15/2007
Aceptado en forma revisada: febrero 23/2007

Key words: antiphospholipid syndrome, pregnancy, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, scleroderma, reflex sympathetic dystrophy.

La relación entre enfermedad reumatológica y embarazo es frecuente. Esto se debe a la mayor prevalencia de enfermedad reumática que tiene la población femenina con respecto a la masculina (70% del total) y que muchas de estas entidades afectan a mujeres en edad fértil¹. No se conoce una razón que explique satisfactoriamente todos los aspectos relacionados con la mayor prevalencia de estas enfermedades en el género femenino. Las hormonas sexuales influyen el curso de algunas enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjögren primario (SSp) o la artritis reumatoide (AR), y el embarazo puede modificar su curso². En general, trastornos en los que predomina la inmunidad celular como la AR tienden a mejorar durante el embarazo, mientras que trastornos caracterizados por un aumento en la inmunidad humoral como LES tienden a exacerbarse³. En este artículo se describirán las enfermedades reumatológicas que con mayor frecuencia afectan a la paciente embarazada, con énfasis en su aproximación terapéutica.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una condición inflamatoria crónica que puede afectar a cualquier órgano. Es la enfermedad autoinmune que con mayor frecuencia se encuentra en el embarazo, debido a su mayor prevalencia en la población de mujeres en edad fértil⁴. La edad promedio para el inicio de la enfermedad es 25 años, siendo más frecuente en mujeres jóvenes afroamericanas (1/250) que en mujeres blancas (1/1000), con una relación 4:1.

Representa un desafío mayor para el gineco-obstetra y el reumatólogo. Las características de la enfermedad se relacionan con la formación y depósito de inmunocomplejos y con anticuerpos dirigidos hacia estructuras propias. Estos eventos fisiopatológicos van a ser los principales desencadenantes de las múltiples manifestaciones de la enfermedad. Es poco frecuente hacer un diagnóstico de novo en el embarazo; sin embargo, en algunas pacientes, los síntomas se pueden agravar durante

el embarazo y motivar la identificación de la enfermedad. Una historia clínica detallada y el examen físico son esenciales para realizar el diagnóstico. La evaluación serológica de anticuerpos antinucleares (ANAs), anticuerpos antiDNA de doble cadena (antiDNAs), anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) o anticuerpos anti-Smith (anti-Sm), puede ser útil para confirmar el diagnóstico en una persona con cuadro clínico sospechoso. No obstante, la sola presencia de estos autoanticuerpos no es suficiente, ya que pueden encontrarse en otras condiciones autoinmunes o incluso en la población general sana.

Curso del LES en el embarazo

No parece existir una disminución en la tasa de fertilidad en pacientes con LES inactivo ni en aquellas con moderada actividad de la enfermedad⁵. Sin embargo, la fertilidad se puede afectar en casos agudos más severos, en pacientes con nefropatía lúpica terminal o en pacientes con falla ovárica relacionada con el uso previo de ciclofosfamida (CYC). Por otra parte, existe gran controversia entre la incidencia y severidad del LES en el embarazo. Los estudios que han evaluado esta situación no tienen criterios estandarizados y presentan dificultades porque muchas de las características propias del LES se pueden confundir con condiciones patológicas relacionadas con el embarazo como la preeclampsia/eclampsia.

El consenso general indica que el embarazo no afecta el pronóstico a largo plazo del LES⁶. No obstante, se considera que la reactivación del LES se presenta en el 35 a 65% de embarazos. Estos casos usualmente son leves a moderados y se caracterizan por compromiso hematológico, articular y cutáneo que se resuelven con el uso de corticosteroides⁷.

Dicha actividad lúpica se puede presentar por igual durante los tres trimestres, siendo incluso más frecuente durante el puerperio. Es importante mencionar que algunos síntomas propios del embarazo pueden confundirse con síntomas de LES. La presencia de dolor pélvico, lumbalgia, eritema facial, anemia leve y síndrome de túnel del carpo son ejemplos de síntomas que pueden llevar a confusión⁸. La manifestación clínica más frecuente que indica actividad lúpica es la extrema fatiga, la cual sin embargo, puede deberse a otras condiciones.

En general, se recomienda que la enfermedad se encuentre inactiva por lo menos durante seis meses antes de la concepción, para disminuir el número y la severidad de las crisis durante el embarazo, principalmente a nivel renal⁹. La nefropatía lúpica, la cual se presenta hasta en el 50% de todos los casos de LES, puede verse influenciada por la gestación y reactivarse. Se considera que el 10% de mujeres con antecedente de nefritis lúpica vuelven a presentar compromiso renal en este periodo y el 7% lo hacen por primera vez durante el embarazo. La mortalidad materna global atribuible a esta condición es cercana al 2%. Dicho compromiso se manifiesta con hematuria, proteinuria, sedimento urinario activo, hipertensión y/o edemas. Esto constituye una situación compleja ya que dentro del diagnóstico diferencial se encuentran la respuesta fisiológica al embarazo, la preeclampsia y la nefritis lúpica, condiciones que sustancialmente difieren en su gravedad y manejo. Un aumento discreto de la proteinuria (incluso hasta al doble del valor normal) puede ser un hallazgo normal durante el embarazo; sin embargo, un incremento mayor debe hacer sospechar al clínico nefritis lúpica o preeclampsia¹⁰. En ausencia de otros síntomas, la presencia de cilindros celulares e hipocomplementemia sugieren reactivación lúpica. El valor de C3 es particularmente predictivo porque tiende a incrementarse durante el tercer trimestre en personas sanas y con preeclampsia, contrario a lo que sucede en la reactivación lúpica. Sin embargo, la titulación de anticuerpos antiDNAs por ELISA es la mejor prueba para identificar actividad lúpica, ya que los niveles de estos autoanticuerpos se correlacionan directamente con la actividad de la enfermedad en más del 90% de casos. La biopsia renal, en algunos casos, es necesaria para confirmar el diagnóstico y estadificar el grado de compromiso.

Efectos del LES sobre el embarazo

Existen al menos dos formas específicas por las cuales el LES afecta el embarazo y su producto.

Primero, existe un claro incremento en el riesgo de pérdidas embrionarias y fetales en pacientes con LES, el cual se relaciona especialmente con el síndrome antifosfolípido (SAF) secundario¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, no se puede desconocer que la actividad lúpica es un factor determinante en el resultado del embarazo. De hecho, un estudio que evaluó el im-

pacto de la actividad de la enfermedad en el resultado obstétrico en más de 250 embarazos encontró un menor porcentaje de recién nacidos vivos en mujeres que presentaron mayor actividad con respecto a las que presentaron menor actividad (77% frente a 88%; $p=0,063$). Adicionalmente, sólo el 26% de los embarazos de mujeres con mayor actividad de la enfermedad fueron a término, comparado con el 61% informado en mujeres con actividad leve¹⁵. Aparte de la prematuridad, los recién nacidos de madres con mayor actividad lúpica tienen mayor mortalidad perinatal, retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), preeclampsia, parto pretérmino y muerte fetal¹⁶.

Segundo, el paso de autoanticuerpos al feto determina la presencia de lupus eritematoso neonatal (LEN), el cual puede ser una causa importante de bloqueo congénito y otros defectos cardíacos en el neonato. El LEN es una condición del feto y el neonato que ocurre en uno de cada 20.000 embarazos y en menos del 5% de mujeres con LES. El LEN se relaciona con el paso de autoanticuerpos al feto a través de la placenta. Los anticuerpos antiRo/SSA se encuentran entre el 75 y el 95% de las madres de fetos y neonatos con LEN. Otro autoanticuerpo relacionado, aunque en menor proporción, es el antiLa/SSB. Las manifestaciones del LEN incluyen también una serie de alteraciones dermatológicas y hematológicas. Las manifestaciones dermatológicas son las más frecuentes y consisten en lesiones eritematosas, en forma de placas anulares o elípticas en la cara o cuero cabelludo, semejantes a las lesiones que produce el lupus cutáneo subagudo (LCSA) en los adultos. Usualmente, las lesiones aparecen durante la primera semana de vida, probablemente inducidas por exposición a luz ultravioleta. Estas lesiones pueden durar hasta cinco meses y como secuela se puede observar hipopigmentación hasta dos años después. Las manifestaciones hematológicas del LEN incluyen anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y hepatoesplenomegalia. El compromiso más temido del LEN es el bloqueo cardíaco completo congénito, secundario a fibrosis endomiocárdica del sistema de conducción en el área cercana al nodo auriculoventricular. La sospecha diagnóstica inicial se da por la presencia de bradicardia fetal fija, en el rango de 60 a 80 latidos por minuto, detectada durante un control prenatal, usualmente evidente desde el segundo trimestre del em-

barazo. La disociación auriculoventricular evidenciada por ecocardiografía fetal apoya el diagnóstico y lo diferencia de otras causas de bradicardia fetal. En el neonato aunque se han intentado múltiples esquemas de tratamiento con plasmaféresis, esteroides, inmunoglobulinas y digoxina, entre otros, no se ha encontrado una medida eficaz para esta condición durante el embarazo. La administración de esteroides a la madre parece disminuir la recurrencia de bloqueo cardíaco congénito en embarazos subsecuentes. Sin embargo, con el antecedente, el riesgo de recurrencia en otros embarazos se incrementa entre dos y tres veces. El pronóstico del feto con bloqueo cardíaco congénito es variable e incluye hidropesía fetal en los casos más severos. En el neonato, puede requerirse marcapaso permanente. Menos frecuente aún, se han observado casos de LEN en neonatos de mujeres con historia de Síndrome de Sjögren¹⁷ o sin historia de enfermedad autoinmune.

Tratamiento

La consejería preconcepcional acerca de los riesgos inherentes al LES y el embarazo es importante. Se debe acordar con la paciente el momento ideal para la concepción, la cual debe darse una vez que la enfermedad esté inactiva. La anamnesis, el examen físico completo y ciertas pruebas de laboratorio son útiles para esta consejería preconcepcional. Especialmente se deben determinar niveles de ANAs, antiDNA, complemento, anticardiolipinas (aCL), anticoagulante lúpico (AL), VDRL y la presencia de anticuerpos antiRo y antiLa, los cuales se asocian con LEN¹⁸. El control prenatal debe ser estricto y seguido por un obstetra de alto riesgo y un reumatólogo.

Debe advertirse a las pacientes sobre el riesgo del embarazo cuando reciben CYC y metotrexate (MTX). No ocurre así con la azatioprina (AZA) e hidroxicloroquina (HCQ)^{19,20}, que se consideran medicamentos seguros durante la gestación. De hecho, la interrupción de HCQ se asocia con un riesgo dos veces mayor de recaída en este lapso de tiempo²¹. Los antiinflamatorios no esteroides (AINes) no se asocian con aumento en el riesgo de malformación fetal y pueden utilizarse de forma segura durante el segundo trimestre²². No obstante, estos medicamentos deben ser usados con precaución ya que pueden asociarse a insuficiencia renal aguda fetal y oligohidramnios.

Cuando se presenta actividad lúpica, los esteroides son el grupo de medicamentos que con mayor frecuencia se utilizan para el tratamiento del LES en el embarazo. La dosis de esteroides es similar a la recomendada para la paciente no embarazada. El tratamiento profiláctico con esteroides no se recomienda en pacientes con enfermedad inactiva. La prednisona y metilprednisolona son los esteroides de elección debido a la mayor seguridad informada con su uso, respecto de otros esteroides fluorados como la dexametasona y betametasona que poseen algunos efectos indeseables para el feto. Los efectos adversos para la madre son múltiples y bien conocidos, entre ellos se incluye aumento de peso, intolerancia a la glucosa, acné, hirsutismo, estrías cutáneas, osteoporosis, insuficiencia adrenal, entre otros. Según el grado de actividad lúpica se recomienda el uso de prednisona en dosis relativamente bajas (15-30 mg/día) en casos leves a moderados, y dosis más altas (1-1,5 mg/kg/día) para casos más severos. Luego de alcanzar la mejoría clínica, se indica un esquema de descenso gradual en la dosis.

En otros casos de mayor severidad, especialmente con compromiso renal, SNC o pulmonar, se requiere de un tratamiento más agresivo. Los pulsos de metilprednisolona son útiles en estos casos. La dosis recomendada oscila entre 15 y 30 mg/kg/día por tres a seis días (dosis usual 500 a 1000 mg/día). Posteriormente, el paciente debe recibir prednisona oral 1-1,5 mg/día por un mes, para luego iniciar su disminución. Con este esquema se espera que más del 75% de pacientes respondan favorablemente. Este esquema puede repetirse cada uno a tres meses según recurrencia de la actividad lúpica. El uso de otras terapias como AZA, plasmaféresis, inmunoglobulinas e incluso terapia anti-TNF²³ se reservan para casos refractarios al esquema de esteroides ya mencionado. En casos extremos la nefritis lúpica proliferativa severa sólo responde al uso de CYC; sin embargo, su uso condiciona la viabilidad del feto en un alto porcentaje²⁴.

Consideraciones obstétricas

En general, las recomendaciones para el manejo del LES en el embarazo son similares a las de otras enfermedades de alto riesgo obstétrico. Se debe tener especial precaución ante la presencia de RCIU. El LES por sí mismo no es una indicación para cesárea.

Síndrome antifosfolípido

El SAF es un término que denota la asociación entre AAF y un estado de hipercoagulabilidad^{25, 26}.

La relación que existe entre la pérdida gestacional y los anticuerpos antifosfolípidicos se reconoce desde hace más de 20 años. Actualmente se considera como una causa tratable de pérdidas embrionarias y fetales recurrentes.

La prevalencia de SAF durante la gestación varía de acuerdo a la población estudiada y los criterios utilizados para la medición de los AAF. El AL se ha encontrado en el 0,2% y el aCL en el 2% de mujeres con gestaciones normales²⁷. Los AAF pueden ser encontrados incluso en la población general; sin embargo, su prevalencia es baja.

Entre un 7 y un 25% de los abortos recurrentes no explicados por causas obstétricas se deben a la presencia de AAF. En mujeres con pérdida gestacional la prevalencia de aCL varía entre un 4,6% y un 50,7% con un promedio de 15,5% y la prevalencia de ACL varía entre 0 y 14% con un promedio de 8,3%; sin embargo, en el grupo de mujeres con pérdida gestacional posterior a la semana 20, la prevalencia puede llegar a ser del 30%. La diferencia entre estos porcentajes se puede explicar por la diversidad de los grupos estudiados y la falta de estandarización en los estudios que los han evaluado.

Adicionalmente, el SAF ha sido asociado con otras complicaciones del embarazo que incluyen hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, disfunción placentaria manifestada por oligohidramnios, RCIU y parto pretérmino. Se ha mencionado incluso alguna relación entre infertilidad y falla para fertilización *in vitro* con la presencia de AAF; sin embargo, no hay ninguna evidencia que soporte esta afirmación.

Fisiopatología de la pérdida gestacional en el SAF

La patogenicidad de los AAF ha sido demostrada en varios modelos murinos²⁸⁻³¹. Numerosas hipótesis se han propuesto para explicar el mecanismo por el cual los AAF promueven trombosis. El primero implica la activación de las células endoteliales por intermedio del cofactor β 2GP-1. Los AAF recono-

cen el cofactor β 2GP-1 en las células endoteliales en reposo. El cofactor β 2GP-1 es una glicoproteína que interactúa con los fosfolípidos de membrana a través de su dominio V, rico en lisina. La unión de AAF con β 2GP-1 forma un complejo divalente que incrementa su afinidad por la membrana fosfolípida³². La unión del complejo AAF- β 2GP-1 a las membranas celulares (incluyendo el trofoblasto) lidera un proceso trombótico nocivo en el que intervienen la sobreexpresión de moléculas de adhesión, la alteración del balance prostaciclina/tromboxano y la activación de citoquinas como interleuquina (IL)-3, la cual está relacionada con la alteración en el proceso de implantación embrionaria^{33,34}.

El estado de hipercoagulabilidad inducido por los AAF produce trombosis placentaria, vasculopatía de arterias espirales lo que se traduce en insuficiencia útero-placentaria. Las manifestaciones clínicas resultado de este proceso son RCIU, oligohidramnios, sufrimiento fetal, parto pretérmino y pérdida gestacional.

Un segundo mecanismo indica que los AAF interfieren con la función de fosfolípidos unidos a proteínas que regulan el proceso de coagulación. Entre los ejemplos de estas proteínas figuran el cofactor β 2GP-1, considerado un anticoagulante natural; la protrombina y proteínas C y S, esenciales para modular la cascada de coagulación; y la anexina V, considerada como la proteína anticoagulante placentaria³⁵⁻³⁹.

Un tercer mecanismo plantea la injuria del endotelio vascular mediado por la reacción cruzada de AAF y anticuerpos a moléculas oxidadas, especialmente lipoproteínas de baja densidad (LDL), uno de los mayores contribuyentes en el proceso de aterosclerosis. Adicional al estado protrombótico que promueven, es posible que los AAF produzcan un daño directo al trofoblasto y la decidua⁴⁰.

Finalmente, estudios experimentales sugieren que la activación del complemento, especialmente C3 y C5, puede amplificar el efecto procoagulante de los AAF, siendo un importante mecanismo en la inducción de pérdidas gestacionales en SAF^{41,42}. Actualmente se propone que la inhibición de la activación de C3 y C5 por la heparina es el principal mecanismo por el cual este medicamento disminuye las pér-

didias gestacionales en el SAF, independiente de su rol como anticoagulante⁴³.

Tratamiento del SAF en el embarazo

El objetivo principal del tratamiento del SAF en el embarazo consiste en lograr un mejor pronóstico materno fetal, previniendo la pérdida de la gestación y evitando eventos trombóticos.

Para esto se debe contar con un equipo médico multidisciplinario que incluya al obstetra de alto riesgo, el reumatólogo y el hematólogo con experiencia en el manejo de esta condición. El manejo ideal comienza desde el periodo preconcepcional identificando el momento ideal para el embarazo y conociendo los riesgos que éste plantea. El tratamiento farmacológico del SAF en obstetricia es controversial, por lo que es necesario individualizar cada caso⁴⁴. Aquí se propone una orientación terapéutica dividiendo al grupo de pacientes embarazadas en tres:

1. Pacientes con AAF, sin antecedente de trombosis vascular ni pérdidas gestacionales, asociado o no a enfermedad autoinmune.

El riesgo de pérdida fetal en este grupo de pacientes es desconocido; sin embargo, se estima insuficiente para justificar la administración de heparina. El uso de aspirina en bajas dosis puede considerarse.

2. Pacientes con AAF y antecedente de pérdidas gestacionales con criterios para SAF, sin antecedente de trombosis vascular venosa o arterial.

En pacientes con antecedente de pérdidas gestacionales es necesario iniciar terapia farmacológica. La paciente debe conocer los riesgos y beneficios del tratamiento así como la importancia de la adherencia al mismo. En este punto existen dos tendencias:

- Aspirina 81-100 mg/día desde antes del inicio del embarazo, por la totalidad del embarazo, continuándola durante el puerperio.
- Aspirina 81-100 mg/día más heparina de bajo peso molecular (HBPM) subcutánea en dosis profiláctica. Se recomienda continuar el tratamiento hasta tres meses posparto.

Ambos esquemas pueden ser efectivos; el primero tiene la ventaja de ser menos costoso y poseer menos

efectos secundarios. El uso combinado de heparina no fraccionada (HNF) y aspirina puede reducir el riesgo de pérdida gestacional hasta en un 55%⁴⁵.

3. Pacientes con AAF, con trombosis vascular venosa o arterial previa con o sin enfermedad autoinmune sistémica asociada.

Este grupo de pacientes debe recibir HNF o HBPM a dosis terapéuticas. Frecuentemente se utiliza enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas. La nadroparina es otra HBPM que se ha evaluado con resultados satisfactorios, obteniendo un alto porcentaje (92,2%) de fetos vivos entre las semanas 32 y 40 del embarazo⁴⁶.

Las pacientes que reciban warfarina previa al embarazo deben suspenderla por su potencial teratogénico especialmente entre las semanas 6 y 12⁴⁷. Se debe sustituir por heparina o HBPM a dosis de anticoagulación y posteriormente individualizar el caso. La warfarina podría incluso utilizarse nuevamente entre las semanas 14 y 34.

La prednisona y otros esteroides son poco utilizados; no obstante, podrían ser útiles en casos de LES asociado. Es importante mencionar que pese a un tratamiento adecuado, se puede presentar la pérdida gestacional hasta en el 20 a 30% de los casos⁴⁸. El tratamiento ideal en este punto es aún más controversial. En mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes a pesar de la terapia con heparina se ha evaluado la inmunoglobulina endovenosa encontrando algún beneficio⁴⁹. Otro informe reciente muestra la plasmaféresis como una opción interesante en casos refractarios⁵⁰.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad sistémica autoinmune más común, con una prevalencia cercana al 1% en la población general, afecta más a mujeres que hombres en una relación 3 a 1, la edad promedio al diagnóstico es de 35 años y complica 1 de cada 1000 a 2000 embarazos.

Durante los últimos 10 años, el mayor conocimiento de la patogénesis de la enfermedad ha modificado sustancialmente la terapia. Una de estas modificaciones se refiere al uso temprano de agentes modificadores de la enfermedad (DMARDs) como MTX, sulfasalazina y antimaláricos^{51,52}. Debido a este cambio, los obstetras encuentran con mayor frecuen-

cia a mujeres con AR controladas con múltiples medicaciones, que quieren concebir o que ya se encuentran en embarazo, lo cual plantea un problema por el riesgo de teratogenicidad asociada a alguno de estos medicamentos. El uso de terapia biológica plantea un interrogante adicional sobre la seguridad de ésta en el embarazo.

La observación de Hench en 1938, cuando describió que las manifestaciones de la AR mejoraban durante el embarazo relacionando un supuesto aumento del nivel de cortisol basal, fue determinante para el inicio de la corticoterapia aun en pacientes no embarazadas⁵³. En general, la AR mejora en el embarazo y es menos frecuente la reactivación de la enfermedad durante el mismo, aunque se pueden presentar exacerbaciones en el puerperio⁵⁴. No obstante, el mecanismo por el cual se produce esta mejoría no es completamente claro. Entre los posibles mecanismos protectores del embarazo se ha planteado el aumento de moléculas inmunorreguladoras como la alfa2-glicoproteína, la IL-4 y la disparidad entre moléculas HLA II entre la madre y el feto, en el cual se plantea que la respuesta a antígenos HLA paternos pueda tener un papel determinante.

De acuerdo a esto, usualmente no se requiere de politerapia para el tratamiento de la AR en el embarazo. Además se debe tener en cuenta que la mayoría de DMARDs tienen algún efecto teratogénico.

El acetaminofén puede ser una buena elección como analgésico respecto a la aspirina e indometacina, por tener un mejor perfil de seguridad en el embarazo. Si el síntoma no logra ser controlado con acetaminofén, se puede utilizar la aspirina u otros AINEs durante los dos primeros trimestres. La corticoterapia resulta útil en el embarazo como inmunoregulador, pero se debe prescribir con precaución. El uso intraarticular de esteroides de acción prolongada provee buen control sintomático de la articulación infiltrada por varias semanas.

Los antimaláricos como HCQ y cloroquina son seguros en el embarazo, así como la sulfasalazina, la cual ha probado ser segura en pacientes embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal. La AZA parece ser segura y puede emplearse como inmunosupresor en situaciones complejas que lo requieran. El MTX se ha convertido en pieza fun-

damental del tratamiento inicial de la AR en la población general demostrando ser seguro y poco tóxico. No debe usarse en el embarazo por riesgo de teratogenicidad⁵⁵.

Con la terapia biológica existe poca experiencia durante el embarazo; la mayor información disponible corresponde a un informe de 32 pacientes, entre las cuales 23 estuvieron expuestas a terapia biológica en el momento de la concepción y nueve la había discontinuado en promedio cinco meses antes. Se produjeron seis y un aborto respectivamente, aunque en el grupo de las expuestas a terapia biológica tres de las seis pacientes que abortaron recibieron MTX. Los autores concluyen que aunque la tasa de abortos informada, tomando en cuenta las pacientes que no recibían MTX, es similar a la población general, es prudente suspender la terapia biológica en el embarazo hasta obtener mayor información⁵⁶.

Esclerodermia

La esclerodermia es una enfermedad sistémica del tejido conectivo de etiología desconocida, más frecuente en las mujeres y que afecta de forma característica la piel, el tracto gastrointestinal, los riñones y los pulmones⁵⁷. Debido a la escasa prevalencia de la enfermedad en la población general y a su edad promedio de aparición (43 años), es poco lo que se conoce acerca de su relación con el embarazo⁵⁸. Existen algunos informes retrospectivos y un estudio prospectivo al respecto⁵⁹. Los resultados de estos estudios sugieren que existe un incremento global en pérdidas fetales en pacientes con esclerodermia difusa, aunque tales pacientes podrían tener después un embarazo sin inconvenientes. El pronóstico en esclerodermia localizada es en general mejor. La vasculopatía característica de la enfermedad puede ocasionar insuficiencia placentaria, que conlleva a una mayor tasa de prematuridad y RCIU⁶⁰.

La crisis renal (a menudo relacionada con el uso de dosis altas de esteroides) consiste en el desarrollo rápidamente progresivo de hipertensión maligna, proteinuria y anemia hemolítica microangiopática. El embarazo parece contribuir igualmente al desarrollo de la crisis renal, por lo que se sugiere un estricto control de tensión arterial en estas pacientes⁶¹. A menudo el cuadro puede ser confundido con

preeclampsia y síndrome de Hellp. El medicamento de elección en la crisis renal son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), su uso en el embarazo acarrea toxicidad fetal por lo que su indicación se hace con base en la relación riesgo frente a beneficio y se debe obtener consentimiento informado.

Debido al cambio esclerodermatoso en piel, el acceso venoso y la toma de presión arterial puede ser particularmente difícil. Incluso la colocación de anestesia general, por limitación para la intubación orotraqueal (por microstomía), puede ser muy difícil. Por lo tanto, en estas pacientes se recomienda durante el control prenatal una valoración por anestesiología con el objetivo de diseñar un plan de tratamiento en caso de emergencia. A pesar de la esclerosis en piel, algunos procedimientos como episiotomía y cesárea no se consideran contraindicados.

Espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante (EA) se presenta clínicamente de forma insidiosa con dolor sacroilíaco y rigidez que se exacerba en la mañana y mejora con la actividad física. La presencia de sacroilítis es un hallazgo clínico que apoya firmemente el diagnóstico de EA⁶². Esta condición se encuentra con mayor frecuencia en los hombres entre 15 y 40 años; no obstante se piensa que la enfermedad en las mujeres puede ser mal diagnosticada y confundida con una simple "lumbalgia"⁶³.

El curso clínico de la enfermedad es variable y parece ser más severo en hombres, pero también se ha observado rápida progresión de la enfermedad en mujeres. A diferencia de la AR, el embarazo no parece modificar la presentación de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento de la ESA en el embarazo se debe guiar según el cuadro clínico de la enfermedad. El tratamiento farmacológico semeja en muchos aspectos al empleado para AR y debe ser dirigido por reumatólogos y obstetras con el fin de lograr un tratamiento seguro, con el menor riesgo de toxicidad y teratogenicidad posible. Así mismo, se recomienda la evaluación previa al parto por el anesthesiólogo, debido a la dificultad que puede representar la intubación endotraqueal (por anquilosis de columna cervical y articulación temporomandibular) y la anestesia regio-

nal por calcificación y anquilosis de la columna vertebral. Igualmente el parto vaginal puede verse impedido por el compromiso de las caderas.

Síndrome de Sjögren

El SS primario es un trastorno autoinmune caracterizado por un infiltrado linfocitario en glándulas salivares y lacrimales, que conduce a la pérdida de su función secretoria de saliva y lágrimas. Es una enfermedad relativamente frecuente en la población general (0,5-2%) con una relación mujer/hombre cercana a 9:1 y aunque la edad promedio al diagnóstico está entre los 40 y 50 años (que no corresponde al grupo etáreo en edad fértil), se puede observar en mujeres más jóvenes.

Aunque en consenso general no parece haber un incremento de complicaciones obstétricas en pacientes con SS^{64,65}, un estudio realizado en Finlandia sugiere un mayor riesgo de pérdidas fetales en estos pacientes⁶⁶.

En una paciente con historia de manifestaciones sistémicas como vasculitis se debe asumir el embarazo como de alto riesgo. En pacientes con xeroftalmia como síntoma predominante el uso de lágrimas naturales puede ser suficiente; sin embargo, en pacientes muy sintomáticos o con manifestaciones extraglandulares a menudo se requiere de esteroides en dosificación variable, pilocarpina y antimaláricos.

Distrofia simpática refleja de miembros inferiores

La distrofia simpática refleja en el embarazo es un síndrome doloroso, que debe considerarse en toda paciente embarazada con dolor crónico en miembros inferiores. La cadera es el sitio que con mayor frecuencia se afecta (88%); los síntomas inician generalmente en el tercer trimestre, entre las semanas 26 y 34⁶⁷. La resonancia magnética nuclear es sensible y específica para evaluar esta condición. La radiografía común (con adecuada protección) continúa siendo la primera herramienta diagnóstica. La fractura es relativamente frecuente y ocurre en el 19% de los casos. La etiología y fisiopatología de la enfermedad no se conoce completamente. Sin embargo, el embarazo

tiene un papel importante en su desarrollo. Al parecer, la hipertrigliceridemia es otro factor relacionado.

La distrofia simpática refleja no afecta el curso del embarazo, pero el embarazo sí afecta negativamente el curso de esta entidad. La indicación para cesárea permanece siendo obstétrica y sólo debe considerarse por esta enfermedad en el contexto de fractura de cadera asociada. El tratamiento incluye analgésicos y terapia física. Frecuentemente, se observa una buena evolución con recuperación completa a los tres meses del posparto. En general, se recomienda un tratamiento conservador de la enfermedad.

Otras enfermedades reumatológicas

La presencia de otras patologías como enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), derma-

tomiositis y vasculitis sistémicas como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener y enfermedad de Churg-Strauss son menos frecuentes en el embarazo y por tanto no existe evidencia suficiente sobre el efecto de éstas en el curso del mismo. Anecdóticamente, se ha realizado el tratamiento de estas entidades según relación riesgo-beneficio.

Uso de medicamentos en el embarazo

A continuación se presenta la clasificación de los medicamentos según su riesgo teratogéno (Tabla 1):

En la tabla 2 se resumen los medicamentos de uso común en el embarazo teniendo en cuenta su clase, categoría en el embarazo y algunas consideraciones especiales⁶⁸.

Tabla 1. Medicamentos según su riesgo teratogéno.

| Clase | Característica |
|-------|--|
| A | Estudios clínicos de buen diseño han demostrado seguridad. |
| B | Estudios negativos en animales. Sin estudios concluyentes en humanos. |
| C | Sin estudios en animales ni mujeres o con resultados dudosos. |
| D | Se ha comprobado teratogenicidad. El beneficio podría superar al riesgo. |
| X | Las anormalidades teratogénas son mayores que cualquier beneficio. |

Tabla 2. Medicamentos de uso común en reumatología y su riesgo en el embarazo.

| Medicamento | Categoría | Comentarios |
|----------------------|-----------|---|
| Ibuprofén | B | Evitar, especialmente tercer trimestre |
| Diclofenac | C | |
| Naproxeno | C | |
| Hidroxicloroquina | C | Podría utilizarse en el embarazo |
| Glucocorticoides | B | Evitar fluorados, usar mínima dosis posible |
| Ciclosporina A | C | |
| Azatioprina | C | Podría utilizarse en el embarazo |
| Ciclofosfamida | D | En nefritis lúpica, utilizar riesgo vs. beneficio |
| Metotrexate | X | Teratogénico |
| Leflunomide | X | Teratogénico |
| Micofenolato Mofetil | C | |
| Infliximab | B | Observaciones sugieren que podría ser seguro |
| Etanercept | B | |
| Adalimumab | B | |
| Rituximab | C | |

Modificado y adaptado Ref. 68.

Conclusión

La relación entre enfermedad reumatológica y embarazo no es infrecuente dada la mayor prevalencia de estas patologías en mujeres jóvenes. Algunos de los cambios fisiológicos del embarazo modifican el curso y la presentación clínica de cada enfermedad y así mismo cada entidad representa un riesgo particular para la madre y el feto. El tratamiento de cada condición difiere del estándar porque muchos medicamentos poseen efectos adversos para el embarazo. Adicionalmente, en los estudios clínicos con frecuencia se excluye a la población obstétrica por lo que muchas de las recomendaciones en este grupo de pacientes provienen de observaciones clínicas. Dada la gran complejidad que resulta de la asociación reumatológica con el embarazo, se debe tener un conocimiento preciso de las características propias de la enfermedad y del embarazo con el fin de realizar un tratamiento adecuado que permita lograr el mejor resultado para la madre y el feto. Idealmente, se debe incluir al reumatólogo en la consulta preconcepcional de mujeres con enfermedad reumatológica conocida.

Referencias

1. Beeson PB. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. *Am J Med* 1994; 96: 457-462.
2. Luster MI, Hayes HT, Korach K, Tucker AN, Dean JH, Greenlee WF, et al. Estrogen immunosuppression is regulated through estrogenic responses in the thymus. *J Immunol* 1984; 133: 110-116.
3. Warren JB, Silver RM. Autoimmune disease in pregnancy: systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 345-372.
4. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes G. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001; 357(9261): 1027-1032.
5. Khamashta MA, Hughes GRV. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 1996; 8: 424-429.
6. Porter TF, Peltier M, Branch DW. Immunologic disorders in pregnancy. In: Scott J, Gibbs R, Karlan B, Haney AF, eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
7. Tincani A, Bompane D, Danieli E, Doria A. Pregnancy, lupus and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus* 2006; 15(3): 156-160.
8. Mascola MA, Repke JT. Obstetric management of the high-risk lupus patient. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 119-132.
9. Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 685-694.
10. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus* 2006; 15(3): 148-155.
11. Petri M. Hopkins Lupus Pregnancy Center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 1-13.
12. Lockshin MD, Qamar T, Druzin ML. Hazards of lupus pregnancy. *J Rheumatol* 1987; 14: 214-217.
13. Martinez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, Alcocer-Varela J, Alarcon-Segovia D. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 5: 113-119.
14. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 15-30.
15. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 514-521.
16. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2007; 369(9561): 587-596.
17. R Manthorpe, Å Svensson and LE Wirestrand. Late neonatal lupus erythematosus onset in a syndrome child born of a mother with primary Sjögren's. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1496-1497.
18. Tseng C-E, Buyon JP. Neonatal lupus syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 31-54.
19. Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy - the North American experience. *Lupus* 1996; 5: 67-69.
20. Buchanan, Toubi E, Khamashta MA, Lima F, Kerslake S, Hughes GR. Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 486-488.
21. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3640-3647.
22. Buyon JP, Cronstein BN, Morris M, Tanner M, Weissmann G. Serum complement values (C3 and C4) to differentiate between systemic lupus activity and pre-eclampsia. *Am J Med* 1986; 81: 194-200.
23. Micheloud D, Nuno L, Rodriguez-Mahou M, Sanchez-Ramon S, Ortega MC, Aguaron A, et al. Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus* 2006; 15(12): 881-885.
24. Clowse ME, Magder L, Petri M. Cyclophosphamide for lupus during pregnancy. *Lupus*. 2005; 14(8): 593-597.
25. Vinatier D, Dufour P, Cosson M, Houpeau JL. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriages. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96: 37-50.
26. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 486-489.
27. Drakeley AJ, Quenby S, Farquharson RG. Mid-trimester loss-appraisal of a screening protocol. *Hum Reprod* 1998; 13: 1975-1980.
28. Ornoy A, Yacobi S, Avraham S, Blumenfeld Z. The effect of sera from women with SLE and/or antiphospholipid syndrome on rat embryos in culture. *Reprod Toxicol* 1998; 12: 185-191.
29. Ornoy A, Yacobi S, Matalon ST, Blank M, Blumenfeld Z, Miller RK, et al. The effects on antiphospholipid antibodies obtained from women with SLE/APS and associated pregnancy loss on rat embryos and placental explants in culture. *Lupus* 2003; 12: 573-578.

30. Blank M, Cohen J, Toder V, Shoenfeld Y. Induction on antiphospholipid syndrome in naïve mice with mouse lupus monoclonal and human polyclonal anti-cardiolipin antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3069-3073.
31. Bakimer R, Fishman P, Blank M, Sredni B, Djaldeetti M, Shoenfeld Y. Induction of primary antiphospholipid syndrome in mice by immunization with a human monoclonal anticardiolipin antibody (H-3). *J Clin Invest* 1992; 89: 1558-1563.
32. Rand JH. The antiphospholipid syndrome. *Annu Rev Med* 2003; 54: 409-424.
33. Shoenfeld Y, Sherer Y, Fishman P. Interleukin-3 and pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Scand J Rheumatol* 1998; 107: 19-22.
34. Carp HJA. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 129-135.
35. Oosting JD, Derksen RHW, Bobbink IWG, Hackeng TM, Bruma BN, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood* 1993; 81: 2618-2625.
36. Wurm H. B2-Glycoprotein-1 (apolipoprotein H) interactions with phospholipid vesicles. *Int J Biochem* 1984; 16: 511-515.
37. Tincani A, Balestrieri G, Allegrì F, Cinquini M, Vianelli M, Taglietti M, et al. Overview on anticardiolipin ELISA standardization. *J Autoimmun* 2000; 15: 195-197.
38. Roubey R. Tissue factor pathway and the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15: 217-220.
39. Rand JH, Wu X, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al. Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome—a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337: 154-160.
40. Meroni PL, di Simone N, Testoni C, D'Asta M, Acaia B, Caruso A. Antiphospholipid antibodies as a cause of pregnancy loss. *Lupus* 2004; 13: 649-652.
41. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol* 2006; 43(1-2): 68-77.
42. Salmon JE, Girardi G. Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: A disorder of inflammation. *J Reprod Immunol*. 2007; Apr 4; [Epub ahead of print].
43. Girardi G. Heparin treatment in pregnancy loss: Potential therapeutic benefits beyond anticoagulation. *J Reprod Immunol* 2005; 66(1): 45-51.
44. Salmon JE, Girardi G, Lockshin MD. The antiphospholipid syndrome as a disorder initiated by inflammation: implications for the therapy of pregnant patients. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(3): 140-147.
45. Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy. A systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res* 2004; 114: 419-426.
46. Ruffatti A, Favaro M, Tonello M, De Silvestro G, Pengo V, Fais G, et al. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome: a prospective cohort study. *Lupus* 2005; 14(2): 120-128.
47. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl): 627S-644S.
48. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 439-443.
49. Triolo G, Ferrante A, Accardo-Palumbo A, Ciccia F, Cadello M, Castelli A, et al. IVIG in APS pregnancy. *Lupus* 2004; 13(9): 731-735.
50. Ruffatti A, Marson P, Pengo V, Favaro M, Tonello M, Bortolati M, et al. Plasma exchange in the management of high risk pregnant patients with primary antiphospholipid syndrome. A report of 9 cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2007; 6(3): 196-202.
51. Parke AL, Rothfield NF. Antimalarial drugs in pregnancy—the North American experience. *Lupus* 1996; 5: 67-69.
52. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 149-167.
53. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Mayo Clin Proc* 1938; 13: 161-167.
54. Nelson JD, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 195-212.
55. Vroom F, de Walle H, van de Laar M, Brouwers J, de Jongvan den Berg L. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Pregnancy. Current Status and Implications for the Future. *Drug Safety* 2006; 29: 845-863.
56. Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2701-2702.
57. Steen VD. Systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 641-654.
58. Steen VD. Scleroderma and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 133-147.
59. Steen VD, Brodeur M, Conte C. Prospective pregnancy (PG) study in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 151.
60. Chung L, Flyckt R, Colón I, Shah A, Druzin M, Chakravarty EF. Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus* 2006; 15: 595-599.
61. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH Jr, Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis: report of a 25 year experience with 68 cases. *Medicine* 1984; 62: 335-352.
62. Zeidler H, Mau W, Khan MA. Undifferentiated spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 187-202.
63. Kiratiseavee S, Brent LH. Spondyloarthropathies: Using presentation to make the diagnosis. *Cleveland Clin J Medicine* 2004; 71: 194-206.
64. Takaya M, Ichikawa Y, Shimizu H, Uchiyama M, Moriuchi J, Arimori S. Sjögren's syndrome and pregnancy. *Tokai J Exp Clin Med* 1991; 16: 83-88.
65. Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M. Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. A case-control study. *J Rheumatol* 2005; 32(9): 1734-1736.
66. Julkunen H, Kaaja R, Kurki P, Palosuo T, Friman C. Fetal outcome in women with primary Sjögren's syndrome. A retrospective case-control study. *Clin Exp Rheum* 1995; 13: 65-71.
67. Poncelet C, Perdu M, Levy-Weil F, Philippe HJ, Nisand I. Reflex sympathetic dystrophy in pregnancy: nine cases and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 86(1): 55-63.
68. John J. Cush. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004; 30: 237-255.