

MEDICAMENTOS Y SU USO EN LA MUJER EMBARAZADA CON ENFERMEDAD REUMATICA

Jaime Alberto Nates Burbano*

Una de las primeras cosas que aprende el estudiante en la cátedra de gineco-obstetricia es que, embarazo igual no medicamentos y este conocimiento será regla de oro para su práctica de medicina general, sin embargo cuando vemos pacientes con enfermedades reumáticas que tienen un embarazo no previsto o que preguntan y solicitan tener un hijo, todo esto, en medio de un tratamiento para una artritis reumatoide (AR), un lupus eritematoso (LES), una vasculitis necrosante o cualquiera de estas enfermedades, cuyas manifestaciones nos siguen impresionando por su crueldad o su presentación catastrófica, es entonces cuando la pregunta surge aterradora: *y ahora qué le doy?*

Muchas enfermedades reumáticas ocurren en las mujeres durante su edad fértil y los tratamientos se hacen necesarios antes, durante y después del embarazo.

Dado que son muchas las situaciones clínicas a las cuales puede verse enfrentado el médico, revisaremos qué medicamentos es posible usar durante un embarazo en las diferentes condiciones clínicas que podrían presentarse durante el curso de alguna de las enfermedades que revisaremos a continuación:

ARTRITIS REUMATOIDE

No es el objeto de esta revisión hablar de los efectos del embarazo sobre el curso de la AR, pero tenemos en cambio varios escenarios posibles, que se presentan con alguna frecuencia en la práctica:

1. Paciente con AR en tratamiento, con embarazo no deseado.

Qué suspender: Definitivamente ciclofosfamida, metotrexato, y D-penicilamina, por que hay estudios que muestran de manera incuestionable sus efectos teratogénicos.

Qué puede continuar: hidroxicloroquina, sulfasalazina, oro parenteral, azatioprina, prednisona y los anti-inflamatorios no esteroides (AINES) de los cuales los recomendados son el naproxen y el ibuprofen.

Qué alternativas: ciclosporina, inmunosupresión en los casos de pobre respuesta, en el caso de ciclosporina para usar solo o en combinación.

2. Paciente con AR en tratamiento que desea embarazarse.

Escoger el momento adecuado, este momento debe ser aquel en el que la paciente esté inactiva o con mínima actividad.

Cuánto tiempo antes suspender metotrexato y ciclofosfamida.

La paciente debe dejar de tomar metotrexato por lo menos un ciclo ovulatorio antes de intentar embarazarse y su pareja, si toma metotrexato deberá suspenderlo tres meses antes de la concepción.

La ciclofosfamida deberá suspenderla por lo menos 6 meses antes de la concepción.

3. Paciente que desarrolla su AR durante el embarazo.

Qué iniciar: prednisona a dosis bajas (<15 mg. día), AINES (si es en los dos primeros trimestres).

Qué opciones tiene si lo anterior no es suficiente: Sulfazalazina o azatioprina, la primera por la experiencia en largas series reportadas de más de 200 pacientes y la segunda, por que definitivamente no se conoce ningún efecto teratogénico en humanos.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El objeto de esta revisión no incluye extenderme en los efectos del embarazo sobre el curso clínico del lupus eritematoso, me referiré entonces a las soluciones terapéuticas posibles cuando coinciden el lupus eritematoso y un embarazo.

1. Paciente con lupus eritematoso activo en tratamiento y embarazo no deseado.

Qué hacer con el tratamiento que recibe la paciente.

Es posible continuar con todo el tratamiento, excepto ciclofosfamida que se debe cambiar a azatioprina.

El dejar o no el tratamiento no altera al parecer la aparición de "brotos" de actividad lúpica, que se presentan durante un embarazo.

La otra opción de inmunopresión para indicar en vez de ciclofosfamida es la ciclosporina A en dosis de 4 mg/kg/día o la Inmunoabsorción más ciclosporina A.

Paciente con lupus eritematoso activo, en el momento del embarazo, quien desarrolla, en cualquier trimestre, actividad renal sin tener nefropatía previa.

Una opción importante son los bolos de metilprednisolona 1g/día durante 3 días que servirían adicionalmente para diferenciar entre el compromiso renal por lupus eritematoso y una pre-eclampsia severa. Los bolos de metilprednisolona empeoran la pre-eclampsia pero mejoran el riñón afectado por lupus eritematoso.

Podría adicionarse si es necesario azatioprina (4 mg/kg/día) o ciclosporina.

Paciente con LES activo, nefropatía existente a quien se le agrava su nefropatía por el embarazo.

El manejo es esencialmente igual al de la paciente con nefritis lúpica, no embarazada, excepto por la ciclofosfamida.

2. Paciente con lupus eritematoso inactivo en el momento de la concepción y que desarrolla "brote" de actividad lúpica (no renal).

Si no se recibe tratamiento al momento de la actividad.

Podrían iniciarse AINES, naproxen, de preferencia para aquellas manifestaciones que así lo requieran siempre y cuando esto suceda en los dos primeros trimestres del embarazo, pues en el tercer trimestre el riesgo de cierre precoz del ductos arterioso es alto, por lo menos para los AINES ácidos.

Podría iniciarse igualmente prednisona a las dosis necesarias o bolos de metilprednisolona de 1000 mg/día/3 días para las manifestaciones hematológicas o del SNC. La adición de azatioprina para las manifestaciones que por su gravedad así lo necesiten, es otra alternativa

Si recibe dosis bajas de prednisona en el momento de presentar el "brote" de actividad. Aquí la opción inicial es aumentar la dosis de

prednisona al mínimo necesario para controlar la actividad presentada, además de lo comentado en el aparte anterior en relación a inmunosupresores.

3. Paciente con lupus eritematoso y embarazo quien ha recibido esteroides a dosis variables durante todo o la mayor parte de su embarazo.

Complicaciones frecuentes asociadas a esta situación.

La ruptura prematura de membranas y la pre-eclampsia pueden terminar en parto prematuro, en este caso puede necesitarse el empleo de dexametasona 6 mg V.O cada 12 hrs. por 4 dosis o betametasona 12 mg I.M. c / 24 hrs. por dos dosis para la maduración pulmonar rápida del feto.

Consideraciones ante parto e intraparto.

El manejo obstétrico es similar al de cualquier embarazo normal aunque por el alto riesgo que conlleva muy seguramente el número de cesáreas aumenta significativamente. Estas pacientes deberán recibir esteroides en dosis de estrés.

Las heparinas regular es podrán suspenderse entre 4-6 horas previo al parto o la cesárea, pero las heparinas de bajo peso molecular deberán suspenderse 24 horas antes.

Las dosis bajas de aspirina o los anti-inflamatorios podrán mantenerse si se usa anestesia regional.

Anestésicos y analgésicos no tienen restricción en la paciente lúpica.

4. Otras drogas de uso frecuente en la paciente lúpica embarazada.

Antihipertensivos

- Hidralazina y metildopa se han usado por años en la paciente obstétrica.
- Metoprolol, atenolol y labetalol se usan en pacientes obstétricas de alto riesgo desde hace largo tiempo.
- Los diuréticos tiazídicos no causan anomalías fetales pero pueden disminuir la perfusión placentaria; sin embargo aquellas pacientes que ya lo reciben de tiempo atrás podrían continuarlo, sometidas a monitoreo cuidadoso.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) están formalmente contraindicados.

- En relación con calcio antagonistas: la nifedipina es la más estudiada y parece ser seguro para darla a la mujer en embarazo.

Anticonvulsivantes

Todos los anticonvulsivantes tienen efectos teratogénicos demostrados. En caso de no poder suspender el anticonvulsivante en la paciente lúpica que se embaraza deben tenerse las siguientes precauciones: dar una sola droga, dar la dosis más baja posible, dar dosis divididas y dar un suplemento de ácido fólico de 4 mg / día.

Antidepresivos

Se cree pueden ser seguros la amitriptilina y la imipramina.

La fluoxetina no se reporta como teratogénica. Se tienen pocos datos de la sertralina y de los inhibidores de la recaptación de serotonina que aparecieron después de la fluoxetina o de los aun más recientes inhibidores de receptores de serotonina y noradrenalina o inhibidores específicos de la recaptación de noradrenalina.

Anticoagulantes

- La warfarina debe suspenderse desde antes de intentar la concepción o en el momento de confirmar el embarazo. Hay discusiones sobre la seguridad de su uso entre la 4ª y la 6ª semana.
- La heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular no atraviesan la placenta y por lo tanto su uso es seguro, sin embargo, el uso de heparina no fraccionada por más de un mes induce osteoporosis (disminuye la densidad ósea en uno de cada tres pacientes).
- Un esquema a usar es la combinación de aspirina más heparina. Una dosis de aspirina de 80 mg / día reduce el riesgo de trombosis pero aumenta el riesgo de sangrado.

SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO

Algunas de las investigaciones más importantes en este campo, tienen como propósitos el prevenir las pérdidas fetales que ocurren en las mujeres que portan los anticuerpos antifosfolípidos (AFLA), sin embargo estos son causa de gran morbilidad materna y fetal.

Revisaremos algunas de las complicaciones que se presentan en la paciente con anticuerpos antifosfolípidos que se embaraza y cuál es su manejo farmacológico.

1. Trombosis y Accidente Vascular Cerebral

El riesgo que ocurra trombosis venosa o arterial o accidente cerebrovascular (ACV) es alto en la mujer con AFLA durante su embarazo.

Paciente embarazada con AFLA que no ha presentado evento trombotico.

Solo se recomienda la profilaxis con heparina.

Paciente embarazada con AFLA que ha tenido previamente un episodio trombotico.

Es indiscutible que al momento de corroborar el embarazo, deberá cambiarse la warfarina por heparina para tromboprofilaxis.

2. Tratamiento para prevenir la perdida fetal en mujeres con AFLA.

Prednisona

El uso de prednisona sola a dosis variables o prednisona más dosis bajas de aspirina, se basa en diferentes estudios, muchos de ellos sin grupo control y algunos como el del Dr. Lockshin, en 1989, muestran que la prednisona no previene la perdida fetal.

Heparina

El empleo de heparina a dosis diaria entre 17.500 y 25.000 unidades subcutáneas sola o en combinación con dosis bajas de aspirina, muestra buenos resultados. Hay además un beneficio adicional y es la tromboprofilaxis que hace la heparina.

La osteoporosis causada por la heparina es el lunar de este tratamiento.

Heparinas de bajo peso molecular.

Esta es otra buena elección para usar en dosis de 0.2 a 0.4 u/ml. Disminuye el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

Inmunoglobulina

Intravenosa a dosis altas, hay reportes anecdóticos que muestran embarazos exitosos con el uso de altas dosis de IGIV, principalmente en los llamados casos "Refractarios" donde otras terapias fallan.

3. Complicaciones obstétricas

- Pre-eclampsia, su tasa de presentación no se altera por el tratamiento con prednisona, aspirina o heparina.
- Retardo en el crecimiento fetal y sufrimiento fetal.
- Parto prematuro.

ESCLERODERMA

Un estudio reciente demuestra que los embarazos de pacientes con escleroderma pueden ser tan exitosos como los de sus controles normales.

Miremos sin embargo qué medicamentos podría usar una paciente con escleroderma que se embaraza.

Medicamentos de uso en la Paciente Embarazada con el Escleroderma

- **Aspirina:** Puede estar asociada con complicaciones como trabajo de parto prolongado, hemorragias en la madre y el feto y cierre precoz del ductus.
- **AINES:** Empleados para manejo de las artralgias puede tener teóricamente las mismas complicaciones del ASA. Están contraindicados en el tercer trimestre.
- **Acetaminofen:** Puede administrarse con relativa seguridad.
- **Corticoesteroides.** Se usan como primera elección cuando ocurren crisis renales aunque algunos autores sugieren que los esteroides pueden desencadenar esas crisis en algunos pacientes. Los esteroides no deben usarse rutinariamente en escleroderma, particularmente durante el embarazo, a menos que sea absolutamente necesario.
- **Bloqueadores H2 e Inhibidores de Bomba de Protones.** Pueden ser usados si es necesario en el manejo del reflujo gastroesofágico de estas pacientes y para prevenir aspiración ácida durante el parto.
- **Calcioantagonistas.** Empleados para el manejo del fenómeno de Raynaud, hay reportes de embarazos satisfactorios con el uso de nifedipina. En general el fenómeno de Raynaud mejora con el embarazo.
- **D-penicilamina:** Es posible continuarla en casos tempranos de escleroderma que reciben el medicamento y se embarazan, aunque existen reportes que podría causar comunicación interventricular menor.
- **Colchicina, ciclofosfamida, clorambucil:** deberán discontinuarse por sus efectos teratogénicos comprobados.
- **Anestésicos:** La paciente embarazada deberá recibir bloqueo peridural y está contraindicada la anestesia general por las dificultades en la intubación, debido a la disminución de la apertura oral.

BIBLIOGRAFIA

1. Alarcon-Segovia D, Deleze M, Oria C, et al: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: A prospective study of 500 consecutive cases. *Medicine* 68:353-366, 1989
2. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, et al: Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 21(5):275, 1992
3. Aorech OM, Golan A, Pausky M, et al: Raynaud's phenomenon and peripheral gangrene complicating scleroderma in pregnancy-diagnosis and management. *Br J Obstet Gynaecol* 99:850-857, 1992
4. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al: The "primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features. *Medicine* 68:366-374, 1989
5. Asherson RA: The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 19(4):508-512, 1992
6. Ballou SP, Morley JJ, Lushner I: Pregnancy and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 27:295-298, 1984
7. Barret. JH., Brennan.P., Fiddler M., Selman.A.J., Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum?. results from a nationwide study in the united kingdom performed prospectively from late Pregnancy. *Arthritis Rheum*: 42:1219-1227 1999
8. Berczi I: Prolactin, pregnancy and autoimmune disease. *J Rheumatol* 20:1095-1100, 1993
9. BERMAS BL, HILL JA: EFFECTS OF IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS DURING PREGNANCY. *ARTHRITIS RHEUM* 38:1722-1732, 1995
10. Blake S, Macdonald D: The prevention of the maternal manifestations of preeclampsia by intensive antihypertensive treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 98:244-248, 1991.
11. Bobrie G, Liote F, Houillier P, et al: Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis* 9:339-343, 1987
12. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, et al: Risk of sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 119:366-369, 1993
13. Branch DW, Dudley DJ, Scott JR, et al: Antiphospholipid antibodies and fetal loss. *N Engl J Med* 326:952, 1992
14. Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 80:614-620, 1992
15. Brooks PM, Needs CJ: The use of antirheumatic medication during pregnancy and in the puerperium. *Rheum Dis Clin North Am* 15:789-806, 1989
16. Buchanan NMM, Toubi E, Khamashta MA, et al: Hydroxychloroquine and lupus pregnancy: A review of a series of 36 cases. *Ann Rheum Dis* 55:486-488, 1996
17. Buyon JP, Tamerius J, Belmont HM, et al: Assessment of disease activity and impending flare in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 35: 1028-1037, 1992
18. Byron MA: Prescribing in pregnancy: treatment of rheumatic diseases. *Br Med J* 294:236-238, 1987
19. Cannon GW, Warg JR: Cytotoxic drugs and sulfasalazine. In McCarty DJ (ed): *Arthritis and Allied Conditions*, ed 11. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989, pp 563-592
20. Cunningham FG, Lindheimer MD: Hypertension in pregnancy. Current concepts. *N Engl J Med* 326:927-932, 1992
21. Dahlman TC: Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 168:1265-1270, 1993
22. Dubois D, Peticolas J, Mabie WC, et al: Treatment with atenolol of hypertension in pregnancy. *Drugs* 25(Suppl 2):215-218, 1983
23. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, et al: Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 87:380-383, 1996
24. Eno E: Pregnancy in a patient suffering from scleroderma. *Am J Obstet Gynecol* 33:514-517, 1987
25. ESBJÖRNER E, JÄRNEROT G, WRANNE L: SULPHASALAZINE AND SULPHAPYRIDINE SERUM LEVELS IN CHILDREN TO MOTHERS TREATED WITH SULPHASALAZINE DURING PREGNANCY AND LACTATION. *ACTA PAEDIATR SCAND* 76:137-142, 1987
26. Ginsberg JS & Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 114:S524, 1998
27. Hayslett JP, Lynn RI: Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int* 18:207-220, 1980
28. Hughes GRV: The antiphospholipid antibody syndrome: Ten years on. *Lancet* 342:341, 1993
29. Hussein MM; Mooij JMV; Roujouleh H: Cyclosporine in the treatment of lupus nephritis including two patients treated during pregnancy. *Clin Nephrol* 40:160-163, 1993
30. Infante-Rivard C, David M, et al: Lupus, anticardiolipin antibodies, and fetal loss: A case-control study. *N Engl J Med* 325:1063-1066, 1991
31. Johnson MJ: Obstetric complications and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin* 23:169-182, 1997
32. JULKUNEN HA, KAAJA R, PALOSUO T, ET AL: PREGNANCY IN LUPUS NEPHROPATHY. *ACTA OBSTET GYNECOL SCAND* 72:258-263, 1993
33. Kahl LE, Blair C, Ramsey-Goldman R, et al: Pregnancy outcomes in women with primary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 33:1249-1255, 1990
34. Khamashta MA, Cuadrado MJ; Mujic F, et al: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 332:993-997, 1995
35. Khamashta MA, Ruiz-Irastorza G, Hughes GRV: Systemic Lupus Erythematosus flares during pregnancy. *Rheum Dis Clin* 23:15-30, 1997

36. Kirshon B, Wasserstrum N, Willis R, et al: Teratogenic effects of first-trimester cyclophosphamide therapy. *Obstet Gynecol* 72:462-464, 1988
37. Koslowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al: Outcome of first trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 88:589-592, 1990
38. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW, et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 37:316-328, 1994 lymphocytic leukemia. *Scand J Haematol* 17:197-204, 1972
39. Lansink M, de Boer A, Dijkmans B, et al: The onset of rheumatoid arthritis in relation to pregnancy and childbirth. *Clin Exp Rheumatol* 11:171-174, 1993
40. Lima F, Buchanan NMM, Kamashta MA, et al: Obstetric outcome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 25:184-192, 1995
41. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, et al: study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 144:131-136, 1996
42. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al: Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 313:152-156, 1985
43. Lockshin MD, Druzin ML, Qamar T: Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 160:439-443, 1989
44. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, et al: Lupus pregnancy. I. Case control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 77:893-898, 1984
45. Lockshin MD: Antiphospholipid antibody syndrome. *Rheum Dis Clin* 20: 45-59, 1994
46. Lockshin MD: treatment of lupus pregnancy: Can we reach a consensus? *Clin Exp Rheumatol* 10:429-431, 1992
47. Lubbe WF, Palmar SJ, Butler WS, et al: Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1:1361-1363, 1983
48. Lynch A, Silver R & Emlen W: Antiphospholipid antibodies in healthy pregnant women. *Rheum Dis Clin* 23: 55-70, 1997
49. Maeshima E, Yamada Y, Kodama N, et al: Successful pregnancy and delivery in a case of systemic lupus erythematosus treated with immunoadsorption therapy and cyclosporin A. *Scand J Rheumatol* 28:54-57, 1999
50. Mascola MA & Repke JT: Obstetric management of the high-risk lupus pregnancy. *Rheum Dis Clin* 23: 119-132, 1997
51. Meehan RT, Dorsey JK: Pregnancy among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 14:252-258, 1987
52. Mintz G, Niz J, Gutierrez G, et al: Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus: Results of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 13:732-739, 1986
53. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, et al: Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulfasalazine and corticosteroid on fetal outcome. *Gastroenterology* 80:72-76, 1981
54. Munro R & Capell HA. Penicillamine. *Br J Rheumatol* 36: 104-109, 1997
55. Nelson JL & Aestensen M. Pregnancy and Rheumatoid Arthritis: *Rheum Dis Clin* 23:195-212, 1997
56. Nelson JL, Voigt LF, Koepsell TD, et al: Pregnancy outcome in women with rheumatoid arthritis before disease onset. *J Rheumatol* 19:18, 1992
57. Nossent HC, Swaak TJG: Systemic lupus erythematosus VI: Analisis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol* 17:771-776, 1990
58. Ostensen M, Ostensen H: Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in pregnant patients with rheumatoid disease. *J Rheumatol* 23:1045-1049, 1996
59. Ostensen M: Optimizacion of anti-rheumatic drug treatment in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 27:486-503, 1994
60. Ostensen M: Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. *Am J Reprod Immunol* 28:148-152, 1992
61. Oviasu E, Hicks J, Cameron JS: The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1:19-25, 1991
62. Parke A: Antimalarial drugs in pregnancy. *Am J Med* 85:30-33, 1988
63. Parke AL: Antimalarial drugs, systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol* 15:607-610, 1988
64. Pastuszac A; Schick-Boaschetto B, Zuber C, et al: Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine. *JAMA* 269:2246-2248, 1993
65. Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, et al: Antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, women with successful pregnancies, and women who have never been pregnant. *Arthritis Rheum* 34:1231-1235, 1991
66. Petri M, Howard D, Repke J: Frequency of lupus flare in pregnancy The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 34:1538-1545, 1991
67. Petri M.: Hopkins lupus pregnancy center: 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin.* 23:1-13, 1997
68. Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: *Rheum Dis Clin* 20: 87-118, 1994
69. Petri M. Treatment of systemic lupus erythematosus: An update: *Am Fam Phys* 57: 2753-2760, 1998
70. Petri M; Albritton J: Fetal outcome of lupus Cohort. *J Rheumatol* 20:650-656, 1993
71. Ramsey-Goldman R & Schilling E: Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin* 23: 149-167, 1997
72. Rubin PC, Butters L, Clark DM, et al: Placebo-controlled trial of atenolol in treatment of pregnancy-associated hypertension. *Lancet* 1:431-434, 1983

73. Rudolph J; Schweizer R, Bartus S: Pregnancy in renal transplantation 27:26-29, 1979
74. Ruiz Irastorza G, Lima F, Alves J, et al: Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol* 35:133-138, 1996
75. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, et al: A comparison of no medication versus methyl dopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162:960-967, 1990
76. Silman AJ, Roman E, Veral V, et al: Adverse reproductive outcomes in women who subsequently develop rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 47:979-981, 1988
77. Silver RM, Draper ML; Scott JR; et al: Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: An historic cohort study. *Obstet Gynecol* 83:372-377, 1994
78. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al: Aspirin and congenital malformations. *Lancet* 1:1373-1375, 1976
79. Spector TD, Roman E, Silman AJ: The pill, parity, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33:782-789, 1990
80. Steen VD, Brodeur M, Conte C: prospective pregnancy (PG) study in women with systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum* 39:5151, 1996
81. Steen VD, Conte C, Day N: Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 32:151-157, 1989
82. Steen VD, Conte C, Medsger TA Jr: Case-control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis: *Arthritis Rheum* 37:s360, 1994
83. Steen VD, Conte C; Say N, et al: Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 32:151-157, 1989
84. Steen VD: Scleroderma and pregnancy. *Rheum Dis Clin* 23: 133-147, 1997
85. STEEN V.D. & MEDSEER T. A. FERTILITY AND PREGNANCY OUTCOME IN WOMEN WITH SYSTEMIC SCLEROSIS. *ARTHRITIS RHEUM*: 42:763-768, 1999
86. Thompson J; Conklin KA: Anesthetic management of a pregnant patient with scleroderma. *Anesthesiology* 59:69-71, 1983
87. Tokunda M, Kurata N, Mizoguchi A, et al Effect of low-doses cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum* 37:551-558, 1994
88. Tozman ECS, Urowitz MB, Gladman DD: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *J Rheumatol* 7:624-632, 1980
89. Tugwell P, Pincus T, Yocum Y, et al: Low Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe reumatoid arthritis. *N Engl J Med* 333:137-141, 1995
90. Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, et al: Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 36:1392-1397, 1993
91. Welsch S & Branch W: Antiphospholipid Syndrome in pregnancy. *Rheum Dis Clin* 23: 71-84, 1997
92. Zulman JI; Talal N, Hoffman GS: Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 7:37-49, 1980