



Tratamiento de situaciones clínicas difíciles en pacientes con artritis reumatoide: Embarazo

Jaime Calvo Alén

Sección de Reumatología, Hospital General Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de noviembre de 2008

Aceptado el 27 de noviembre de 2008

On-line el 27 de marzo de 2009

Palabras clave:

Artritis reumatoide

Embarazo

Efectos teratogénicos

RESUMEN

La artritis reumatoide no produce especiales efectos nocivos en el embarazo y/o la salud fetal; no obstante, las diversas medicaciones a las que obligatoriamente se ven expuestos estos pacientes pueden comportar riesgos diferentes.

Globalmente, los antiinflamatorios no esteroideos no parecen producir alteraciones fetales cuando se toman en las primeras fases del embarazo, pero su utilización en el tercer trimestre está contraindicada por el riesgo del cierre temprano del ductus arteriovenoso. Los corticoides, como la prednisona, apenas cruzan la barrera placentaria, por lo que pueden utilizarse con seguridad durante el embarazo. Por lo que respecta a la utilización de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad durante el embarazo, tanto el metotrexato como la leflunamida están contraindicados, aunque la experiencia acumulada en embarazos involuntarios en pacientes reumatológicos expuestos a estos fármacos no han mostrado un incremento relevante de alteraciones teratogénicas a las dosis utilizadas en estas enfermedades. La salazopirina o la hidroxycloquina pueden utilizarse con seguridad en pacientes embarazadas, y la azatioprina y la ciclosporina A tampoco parecen ser teratogénicas, aunque el uso de azatioprina se desaconseja por su mecanismo de acción.

Por lo que respecta a la utilización de tratamientos biológicos en el embarazo, los datos que se disponen hasta el momento se limitan a los agentes anti-factor de necrosis tumoral y no parecen indicar que tengan efectos nocivos en el feto, ni en la evolución del embarazo. Sin embargo, la experiencia todavía es limitada y la recomendación actual es de evitar el embarazo mientras se esté en tratamiento con estos agentes.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Management of difficult clinical situations in patients with rheumatoid arthritis: Pregnancy

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis does not produce special damaging effects on pregnancy and/or fetal health, without taking into account the different risks the diverse medications to which these patients are normally exposed.

Globally, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) do not seem to produce fetal alterations when taken during the first part of pregnancy, but their use in the third trimester is contraindicated because of the possibility of an early closure of the arteriovenous ductus. Steroids, such as prednisone, barely cross the placental barrier and can be used safely during pregnancy. With regard to the use of DMARDs during pregnancy, both methotrexate and leflunomide are contraindicated, although experience accumulated through involuntary pregnancies in rheumatic patients exposed to these drugs has not shown an increase in teratogenicity at the doses commonly employed for these diseases. Sulphasalazine or hydroxycloquine can be used safely in pregnant patients and azathioprine and cyclosporin A do not seem to be teratogenic either, although the use of azathioprine is not recommended due to its mechanism of action.

With respect to the use of biologic therapy during pregnancy, available data currently is limited to anti-TNF agents and does not seem to show noxious effects on the fetus nor on the progression of pregnancy. However, experience is still limited and the current recommendation is to avoid pregnancy while under treatment with these drugs.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Pregnancy

Teratogenic effects

Introducción

La artritis reumatoide (AR), al contrario que otras enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, no produce especiales efectos nocivos en el embarazo y/o la salud

Correo electrónico: jcalvo@hsl.scsalud.es

Tabla 1

| Categoría | Descripción |
|-----------|--|
| A | Estudios controlados han demostrado ausencia de toxicidad en el feto |
| B | Estudios en animales no han demostrado efectos nocivos en el feto. Ausencia de datos en humanos |
| C | Estudios en animales han mostrado evidencias de posibles efectos tóxicos en el feto. Ausencia de datos en humanos, pero el efecto beneficioso del fármaco podría compensar el riesgo potencial de daño fetal |
| D | Estudios observacionales o postcomercialización aportan evidencias de un posible riesgo de daño fetal en humanos, aunque el teórico beneficio del tratamiento podría hacer plantear su utilización |
| X | Estudios en animales y en humanos muestran evidencias claras del riesgo de efectos nocivos en el feto que claramente desaconsejan la utilización del tratamiento |

fetal. De hecho, las evidencias apuntan que la enfermedad puede mejorar durante el embarazo. Diversos hechos que acompañan a este estado de la mujer, como la potenciación de la respuesta inmunitaria de tipo Th2 por encima de la de tipo Th1, que es la que predomina en la AR; la inhibición de la función de los polimorfonucleares, o la inmunomodulación que el quimerismo materno-fetal produce, parece que podrían ser las causas de esta mejoría que puede observarse durante el embarazo¹. No obstante, las diversas medicaciones a las que obligatoriamente se ven expuestos estos pacientes pueden comportar riesgos diferentes, que es conveniente evaluar de cara a un tratamiento correcto tanto del embarazo, como de la enfermedad. La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos clasifica los fármacos en 5 categorías, según el riesgo que comporta su utilización durante el embarazo, de acuerdo con los datos que se disponen, en cada caso, procedentes de la experimentación animal y de su uso en humanos (tabla 1). A continuación se revisará la evidencia científica acerca del uso durante el embarazo de los diversos fármacos utilizados en la AR.

Antiinflamatorios no esteroideos

Considerados de forma global, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no parecen producir alteraciones fetales cuando se toman en las primeras fases del embarazo² y, de hecho, la mayoría de ellos están calificados con categoría B, según la escala de riesgo fetal de la FDA. No obstante, un estudio mostró la asociación de gastrosquisis (una malformación digestiva infrecuente que produce una protusión intestinal a través de una fisura de la pared abdominal) y el uso de ibuprofeno durante el primer trimestre³, aunque otros 2 estudios no confirmaron esta asociación^{4,5}. Asimismo, en un estudio sueco se observó la asociación entre la exposición a AINE durante el primer trimestre y el desarrollo de malformaciones cardíacas y paladar hendido (esto último especialmente ligado al naproxeno, aunque basado en un número escaso de observaciones)⁶. En un estudio posterior llevado a cabo en Dinamarca no se han confirmado estas asociaciones, aunque sí se observó un incremento del número de abortos tempranos (previos a la 20 semana), situación confirmada en un estudio posterior⁷. No obstante, todas estas asociaciones carecen, a día de hoy, de evidencia científica definitiva por falta de consistencia.

La relativa seguridad del uso de los AINE durante las fases tempranas del embarazo contrasta con los posibles efectos nocivos de su uso durante las últimas etapas del embarazo. En estas fases, los AINE pueden inducir el cierre temprano del ductus arteriovenoso, lo que conduce al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar⁸. Aunque se recomienda evitar el uso de AINE durante el tercer trimestre de embarazo, el desarrollo de esta

complicación apenas ocurre antes de la semana 27 y el riesgo es máximo a partir de la semana 32. Adicionalmente, se ha descrito que la utilización de distintos AINE durante el tercer trimestre de embarazo puede producir disgenesia renal con oligoamnios secundario, enterocolitis necrotizante con perforación ileal y lesiones quísticas cerebrales con hemorragias intraventriculares⁹⁻¹¹. Todas estas complicaciones se correlacionan con la mayor selectividad relativa para la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) 1 en relación con la COX 2¹².

Corticoides

La exposición a dosis repetidas de corticoides que pasan la barrera placentaria, como la dexametasona, con el fin de acelerar la madurez fetal en casos de prematuridad no han mostrado efectos perjudiciales en el niño en el seguimiento a medio y largo plazo^{13,14}. En la AR es más frecuente el uso de derivados corticoideos, como la prednisona, que prácticamente no traspasan la barrera placentaria y que, por tanto, resultan incluso más seguros de cara a su uso en las pacientes embarazadas, lo cual puede constituir una buena alternativa como tratamiento antiinflamatorio.

Algunos estudios epidemiológicos han puesto de relieve la asociación del uso en mujeres embarazadas de corticoides y el desarrollo de malformaciones orofaciales en el feto tipo paladar hendido¹⁵⁻¹⁷. Este tipo de malformaciones también se han visto asociadas a los corticoides en la experimentación animal¹⁸. No obstante, en los estudios realizados en humanos no se diferenciaba a qué tipo de corticoide, o por qué vía de administración (tópica, oral, parenteral o inhalada) se producía la exposición, y no en todos ellos se observó este tipo de asociación. En cualquier caso, asumiendo como ciertos los aumentos del riesgo de este tipo de malformaciones que se recogen en algunos de estos estudios, el incremento real de este tipo de malformaciones sería únicamente del orden de unos 3 casos por cada 1.000 embarazos¹⁹.

Metotrexato

La exposición temprana al metotrexato durante el embarazo puede producir un cuadro característico, que incluye retardo en el crecimiento fetal, alteraciones importantes en la osificación del cráneo, arcos superciliares hipoplásticos, implantación baja de las orejas, micrognatia, alteraciones en las extremidades y en algunos casos alteraciones del desarrollo^{20,21}. Estas malformaciones se han visto generalmente en casos de uso del metotrexato a dosis más altas de las habitualmente utilizadas en reumatología. Así, cuando se analizan en su conjunto todos los casos de embarazos involuntarios con exposición al metotrexato en pacientes con enfermedades reumatológicas reportados en la bibliografía, de un total de 91 embarazos, en únicamente un caso se observó un síndrome como el descrito y otros 4 casos adicionales presentaron malformaciones más leves²²⁻²⁷. En la mayoría de los casos, la dosis utilizada era inferior a 15 mg/semana, lo que confirma la impresión de que los efectos teratógenos del metotrexato es un efecto dependiente de la dosis. En cualquier caso, y a pesar de que estos datos parecen apuntar un cierto grado de seguridad cuando se utiliza este fármaco a dosis relativamente bajas, su utilización se encuentra actualmente totalmente contraindicada durante el embarazo. Por otro lado, en el caso de que una paciente con AR en tratamiento con metotrexato quisiera quedarse embarazada, la recomendación sería que suspendiera el tratamiento al menos 30 días antes de intentar la concepción.

Leflunomida

Al igual que ocurre con el metotrexato, el uso de la leflunomida está contraindicado durante el embarazo. Asimismo, de forma similar también a lo comentado con el metotrexato, en la bibliografía se ha recogido un total de 54 embarazos involuntarios en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con este compuesto, sin que se haya observado ninguna malformación fetal, ni ningún efecto relevante en el curso del embarazo²⁷⁻²⁹. No obstante, la FDA la mantiene con una categoría X, a partir de los datos de experimentación animal y de su mecanismo de acción que potencialmente podría tener efectos teratogénos.

En el caso de que se plantee un embarazo en una paciente en tratamiento con esta droga (y también en el caso de un embarazo inesperado), el protocolo a seguir sería el siguiente:

- Lavado con colestiramina (2 sobres/8 h) durante 11 días.
- Solicitud a Sanofi-Aventis de equipos para la determinación del metabolito A77 1726.
- Relizar una primera extracción y una segunda a los 15 días, y remitir las muestra a LabCorp.
- Al recibir los resultados, si los valores del metabolito son menores de 0,02, se recomendará esperar 45 días en caso de que la paciente en tratamiento fuera una mujer y 90 si fuera un varón antes de intentar la concepción.

Otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

En diversos estudios observacionales realizados en colitis ulcerosa, en los que se ha incluido a alrededor de 400 pacientes, no se han observado efectos nocivos relevantes derivados de la utilización de sulfasalazina en pacientes embarazadas^{30,31}. No obstante, 2 estudios de casos y controles han mostrado que la utilización de diversos fármacos antagonistas del ácido fólico, entre los que se incluían la sulfasalazina, se asociaba a diversas alteraciones del tubo neural, cardíacas u orofaciales, aunque no hubo un número suficiente de casos para hacer un análisis específico de la sulfasalazina^{32,33}. Asimismo, ha habido informes clínicos aislados de casos de malformaciones fetales en pacientes tratadas con sulfasalazina³¹, aunque un estudio poblacional de casos y controles no encontró evidencia de un aumento de la incidencia de malformaciones fetales en pacientes expuestos a sulfasalazina³⁴. Tomando todos estos datos en conjunto, parece que el riesgo real de teratogenicidad con este fármaco, de existir, es mínimo y, así, la FDA lo califica con la categoría B. Finalmente señalar que se recomienda el uso conjunto de ácido fólico cuando se utilice este fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) en embarazadas, ya que podría disminuir aún más el posible riesgo de toxicidad.

La hidroxycloquina también se ha mostrado como un fármaco bastante seguro para su utilización durante el embarazo. En los diversos estudios de los que se disponen, no se han observado efectos teratogénos, ni tampoco casos de toxicidad retiniana fetal^{35,36}. Aunque en algunos estudios realizados en pacientes lúpicos se ha visto cierta asociación del uso de antimaláricos con abortos y partos prematuros, esto podría estar más en relación con la enfermedad de base que con la utilización de estos compuestos³¹.

Respecto a fármacos inmunodepresores utilizados con cierta frecuencia en la AR, como la azatioprina y la ciclosporina A, los principales datos que se disponen sobre su utilización en embarazadas se deben a su utilización en pacientes trasplantadas^{37,38}. En estos estudios no se han observado casos de malformaciones o de alteraciones en el curso del embarazo con

ninguno de los 2 fármacos. Con azatioprina se dispone de datos de su utilización en fases tempranas del embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal³⁹ y en lupus⁴⁰, los cuales confirman la ausencia de efectos nocivos para el feto. La asociación observada entre azatioprina y prematuridad o retardo del crecimiento intrauterino observada en embarazadas trasplantadas podría estar más en relación con el problema de base de la paciente que con el fármaco. En cualquier caso, la azatioprina, probablemente debido a su mecanismo de acción, está categorizada en el nivel D de riesgo fetal de la FDA, mientras la ciclosporina A ocupa una categoría más intermedia, como la C.

Tratamientos biológicos

La información que se dispone actualmente del uso de los tratamientos biológicos en relación con el embarazo es todavía limitada, y por ello la recomendación general es de evitar su uso en estos pacientes. Entre los diferentes tratamientos biológicos, están los tratamientos anti-TNF en los que se ha ido acumulando algo más de información, dado que son los que llevan más tiempo en el mercado. A este respecto, y dejando al margen algunos informes de casos aislados, se han publicado diversos estudios observacionales de distintos grupos de investigadores que han incluido respectivamente a 14 mujeres embarazadas tratadas con etanercept²⁷, 96 casos con exposición temprana a infliximab recogidos por la propia casa farmacéutica en una base de datos sobre seguridad de este fármaco⁴¹, 10 casos retrospectivos de mujeres tratadas con infliximab por enfermedad de Crohn⁴², y finalmente 84 embarazos con exposición a diversos agentes anti-TNF por distintas enfermedades reumatológicas⁴³. Aunque ninguno de estos estudios tenía un grupo control formal, la gran mayoría de los embarazos presentó un desarrollo normal, sin que se observara un número mayor de malformaciones fetales diferente del esperado en la población general, ni tampoco un patrón de alteraciones fetales que indicara un síndrome teratogénico asociado al uso de estos tratamientos. Diversos registros nacionales sobre el uso de estos tratamientos en enfermedades reumatológicas también han aportado algunos datos de interés. El registro español BIOBDASER recientemente informó de 11 embarazos en 10 mujeres tratadas con diferentes anti-TNF⁴⁴ y el registro británico, otros 23 embarazos⁴⁵, sin que en ninguno de los 2 casos se observaran alteraciones teratogénicas en los neonatos. Recientemente, el registro alemán RABBIT comunicó un estudio de casos y controles de pacientes con RA embarazadas tratadas con anti-TNF (22) y con tratamientos no biológicos (15), sin que observara diferencias ni en el desarrollo de malformaciones, ni en la evolución del embarazo (pretérminos, abortos, etc.)⁴⁶. Finalmente, el registro de la FDA ha estudiado todos los casos de malformaciones fetales reportados en pacientes que están recibiendo algún tipo de tratamiento anti-TNF (42 casos)⁴⁷. En este caso, el estudio no buscó establecer si había un aumento en la incidencia de malformaciones en estos pacientes en relación con la población general, sino que analizó el tipo de malformaciones, y se estableció que, porcentualmente, en el global de malformaciones observadas, podría haber un cierto aumento en la incidencia de malformaciones relacionadas con el llamado síndrome de VACTERL, acrónimo de un cuadro teratogénico grave e infrecuente que incluye malformaciones en los ámbitos vertebral, ano-rectal, cardíaco, traqueoesofágico, renal y en las extremidades inferiores. A partir de esto, los autores indican una posible relación causal de los anti-TNF con este tipo de malformaciones. No obstante, las conclusiones son un tanto especulativas, ya que la mayoría de los casos recogidos son cuadros incompletos y, por otro lado, el escaso número de casos y la ausencia de poblaciones control hace imposible alcanzar

conclusiones definitivas. Por último, cabe señalar que la North American Organization Teratology Information Specialists (OTIS) ha publicado 2 estudios sobre su experiencia en este tema. En uno de ellos, se informaba sobre el seguimiento de 36 embarazos con exposición a etanercept e infliximab⁴⁸, y en otro más reciente se describían los resultados de un estudio de casos y controles en el que se incluían 30 embarazos con adalimumab, 53 de pacientes con AR tratadas con FAME no biológicos y 43 embarazadas sanas⁴⁹. Los resultados de estos estudios no indican un aumento del número de malformaciones o de problemas obstétricos achacables al uso de los agentes anti-TNF. Por tanto, si nos atenemos a la información de la que se dispone actualmente, no parece que los fármacos anti-TNF tengan consecuencias teratogénicas importantes. El hallazgo observado en algunos de estos estudios de un posible incremento en el número de abortos, prematuros o de neonatos con bajo peso, parece que sería más achacable a la enfermedad de base que al uso de estos tratamientos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la información es todavía limitada y, en su mayor parte, deriva de estudios observacionales sin una población control adecuada, por lo que por ahora la recomendación general es evitar estos tratamientos durante el embarazo y dejar a criterio del médico su utilización en casos individuales.

Respecto al resto de tratamientos biológicos (anakinra, rituximab, abatacept), en la actualidad no se dispone de información, salvo algún caso aislado, que permita establecer ningún tipo de juicio sobre su uso durante el embarazo, por lo que lo más razonable es evitarlas hasta que se disponga de más datos al respecto.

Bibliografía

- Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1634–40.
- Aselton P, Jick H, Milunsky A, Hunter JR, Stergachis A. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol*. 1985;65:451–5.
- Torfis CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology*. 1996;54:84–92.
- Werler MM, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology*. 1992;45:361–7.
- Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol*. 2002;155:26–31.
- Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2001;15:371–5.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*. 2003;327:368.
- Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:256–9 discussion 259–61.
- Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol*. 1994;8:700–4.
- Barry WS, Meinzinger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting system. *Am J Med*. 1984;77:35–9.
- Baerts W, Fetter WP, Hop WC, Wallenburg HC, Spritzer R, Sauer PJ. Cerebral lesions in preterm infants after tocolytic indomethacin. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32:910–8.
- Tassinari MS, Cook JC, Hurtt ME. NSAIDs and developmental toxicity. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68:3–4.
- Crowther CA, Doyle LW, Haslam RR, Hiller JE, Harding JE, Robinson JS. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007;357:1179–89.
- Wagner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007;357:1190–8.
- Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:585. e1–7. discussion 683–4. e1–7.
- Shepard TH, Brent RL, Friedman JM, Jones KL, Miller RK, Moore CA, et al. Update on new developments in the study of human teratogens. *Teratology*. 2002;65:153–61.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology*. 2000;62:385–92.
- Roberts LG, Hendrickx AG. Hydrocortisone-induced embryotoxicity and embryonic drug disposition in H-2 congenic mice. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 1987;7:341–56.
- Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:295–315.
- Milunsky A, Graef JW, Gaynor Jr MF. Methotrexate-induced congenital malformations. *J Pediatr*. 1968;72:790–5.
- Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology*. 1999;60:10–2.
- Feldkamp M, Carey JC. Clinical teratology counseling and consultation case report: low dose methotrexate exposure in the early weeks of pregnancy. *Teratology*. 1993;47:533–9.
- Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS, Segal AM. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990;88:589–92.
- Donnenfeld AE, Pastuszak A, Noah JS, Schick B, Rose NC, Koren G. Methotrexate exposure prior to and during pregnancy. *Teratology*. 1994;49:79–81.
- Buckley LM, Bullaboy CA, Leichtman L, Marquez M. Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother. *Arthritis Rheum*. 1997;40:971–3.
- Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J. Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *J Rheumatol*. 2004;31:2360–5.
- Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2003;30:241–6.
- Chambers CD, Johnson DL, Macaraeg GR, Jones KL. Pregnancy outcome following early gestational exposure to leflunomide: the OTIS Rheumatoid Arthritis in Pregnancy Study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2004;13:5252.
- De Santis M, Straface G, Cavaliere A, Carducci B, Caruso A. Paternal and maternal exposure to leflunomide: pregnancy and neonatal outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1096–7.
- Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1983;18:735–42.
- Chambers CD, Tutuncu ZN, Johnson D, Jones KL. Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:215.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343:1608–14.
- Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2001;153:961–8.
- Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:483–6.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Huong DL, Lechat P, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases. Review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2005;4:111–5.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbagh D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3207–11.
- Cararach V, Carmona F, Monleon FJ, Andreu J. Pregnancy after renal transplantation: 25 years experience in Spain. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:122–5.
- Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051–5.
- Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990;99:443–6.
- Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill JJ, Medsger Jr TA. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol*. 1993;20:1152–7.
- Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385–92.
- Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:733–8.
- Orozco C, Dao K, Cush JJ, Kavanaugh A. Safety of TNF-inhibitors during pregnancy in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;9(Suppl):22–3.
- Joven BE, García-González AJ, Ruiz T, Moreno E, Cebrián L, Valero M, et al. Pregnancy in women receiving anti-TNF therapy. Experience in Spain. *Arthritis Rheum*. 2005;9(Suppl):S349.
- Hyrich KL, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. Pregnancy outcome in women who were exposed to anti-tumor necrosis factor agents: results from a national population register. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2701–2.

46. Strangfeld A, Listing J, Rau R, Schneider M, Hierse F, Krause A, et al. Pregnancy outcome after exposure to biologics: results from the German Biologics Register RABBIT. *Arthritis Rheum.* 2007;9(Suppl):S311.
47. Carter JD, Ladhani A, Ricca L, Veleriano J, Vasey FB. A safety assessment of TNF antagonists during pregnancy: a review of the FDA database. *Arthritis Rheum.* 2007;9(Suppl):S286.
48. Chambers CD, Johnson D, Jones KL, Group TOCR. Pregnancy outcome in women exposed to anti-TNF-alpha medications: the OTIS Rheumatoid Arthritis in Pregnancy Study. *Dermatology.* 2005;152:205.
49. Johnson D, Jones CD, Chambers CD, Group TOCR. Pregnancy outcomes in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. *Annals Rheum Dis.* 2008;67(Suppl):303.