



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**DESENLACE MATERNO-FETAL EN MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO “LA RAZA” DEL IMSS**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. RAMIRO TOMÉ MAXIL.

ASESORES

**DR. MIGUEL ANGEL SAAVEDRA SALINAS
DR. ANTONIO SÁNCHEZ GONZÁLEZ**



MÉXICO D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Profesor titular del curso de Medicina Interna
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza

Ramiro Tomé Maxil
Medico Residente de Medicina Interna

Número de registro: R-2015-3501-118

INDICE

1. Resumen	4
2. Introducción	6
3. Material y métodos	12
4. Resultados	13
5. Discusión	15
6. Conclusiones	17
7. Bibliografía	21
8. Anexos	24

DESENLACE MATERNO-FETAL EN MUJERES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA" DEL IMSS.

RESUMEN

Introducción. La Artritis Reumatoide activa se puede asociar eventos adversos durante la gestación.

Objetivo. Determinar si la actividad de la artritis reumatoide se relaciona con eventos adversos materno-fetales.

Métodos. Estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, de centro único.

Se analizaron los expedientes clínicos de 116 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en periodo de gestación desde su captación en esta unidad, dividiendo su evolución en grupos de actividad e inactividad.

Resultados. Se analizaron 116 pacientes, que se dividieron en dos grupos. Pacientes con AR activa 27 (23.2%) y pacientes con AR inactiva 89 (76.7%) durante el embarazo. La edad promedio de las pacientes en el grupo de AR activa fue de 30 ± 5 años y el grupo de AR inactiva fue de 31 ± 6 años ($p=0.38$), el promedio del tiempo de evolución de las pacientes con AR activa fue de 4 ± 3 años e inactiva 1 ± 1 años ($p=0.091$). El grupo de pacientes con AR activa no mostro mayor número de eventos adversos materno fetales; en comparación con aquellas mujeres que se mantuvieron inactivas durante la gestación.

Conclusión. Nuestros resultados muestran que la actividad de la artritis reumatoide durante el embarazo no afecta el desenlace materno fetal.

Palabras clave: Artritis reumatoide, desenlace materno-fetal, embarazo.

FETAL-MATERNAL OUTCOME IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN SPECIALITY HOSPITAL MEDICAL CENTER "LA RAZA" IMSS.

SUMMARY

Introduction. Active rheumatoid arthritis may be associated with adverse events during pregnancy.

Objective. Determine whether the activity of rheumatoid arthritis is related to maternal and fetal adverse events.

Methods. Study cohort, observational, retrospective, single center.

The clinical records of 116 patients diagnosed with rheumatoid arthritis in gestation period were analyzed. For the analysis, patients were allocated into two groups, with active disease and without it.

Results. One-hundred and sixteen patients were included. Patients with active RA 27 (23.2%) and inactive RA patients 89 (76.7%) during pregnancy. The average age of patients in the group of active RA was 30 ± 5 years and the group of inactive AR was 31 ± 6 years ($p=0.38$), the average time of evolution of patients with active RA was 4 ± 3 years and inactive 1 ± 1 years ($p=0.091$). The group of patients with active RA showed no more maternal and fetal adverse events compared to women who remained inactive during pregnancy.

Conclusion. Our results showed that the activity of rheumatoid arthritis during pregnancy have not effect on fetal and maternal outcome.

Keywords: Rheumatoid arthritis, maternal-fetal outcome, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Los cambios fisiológicos del embarazo están dados por el incremento del volumen intravascular en un 30-50% en los embarazos normales. Este incremento de volumen podría tener repercusiones en mujeres con enfermedades reumáticas con manifestaciones cardíacas o renales. Otros cambios observados es la disminución de la proteína S y la elevación del fibrinógeno y la protrombina, condicionando un estado protrombótico. Los cambios inmunológicos durante el embarazo están regidos por la necesidad de la inmunomodulación para mantener el estado grávido. Las teorías del cómo es que el feto, siendo un trasplante semi alogénico, no es rechazado por el sistema inmune de la madre, incluye la expresión por parte del trofoblasto del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y disminución de los niveles circulantes de las células natural killer. El éxito de la adaptación del feto parece radicar en las modificaciones inmunológicas tempranas del sistema inmune adaptativo e innato y en la regulación de las células T (reducción de las Th1 e incremento de la Th2, con su consecuente producción de citosinas antiinflamatorias IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y FC-Gm).

Un efecto significativo del embarazo se ha observado en pacientes con artritis reumatoide (AR), sin embargo existen pocos estudios latinoamericanos en los que se observe la asociación de la actividad de la artritis reumatoide y el desenlace materno fetal.

Las enfermedades autoinmunes son un grupo de desórdenes igualmente caracterizados por un mismo mecanismo patógeno: una respuesta inmunológica contra antígenos propios mediado por anticuerpos, formación de complejos inmunes y expansión clonal de linfocitos T autorreactivos. Si el sistema conectivo y el tejido vascular son afectados se ve envuelto en enfermedades del tejido conectivo (por ejemplo AR, LES, Síndrome de Sjögren). Dado que los pacientes que sufren de enfermedades del tejido conectivo son mujeres predominantemente jóvenes entre las edades de 20 y 40 años, que es el período de mayor potencial de procrear, debe entonces considerarse con particular interés, el impacto que estas enfermedades y sus tratamientos tienen sobre el embarazo y viceversa, las que pueden tener consecuencias a largo plazo para las madres y los recién nacidos. Resultados adversos fetales, brotes de la enfermedad materna y el potencial riesgo teratógeno de los medicamentos, son las principales complicaciones del por qué las mujeres con enfermedades del tejido conectivo que están embarazadas o tienen la intención, son consideradas una población de alto riesgo^{1, 12}.

La artritis reumatoide afecta aproximadamente al 1% de la población general, en su mayoría son mujeres en edad reproductiva. La asociación entre embarazo y la artritis reumatoide no es relativamente frecuente. Aunque el manejo de la enfermedad durante el embarazo no es sencillo, ésta presenta mejoría durante el mismo, tendiendo a la remisión en el 16% y mejoría de actividad de moderada a severa en un 48%¹. Sin embargo hasta el 10-20% de las pacientes pueden cursar con actividad de A.R. en algún momento del embarazo; aunado que en un 38% de las pacientes cursan con un brote en el postparto¹.

Los mecanismos de transporte de la placenta son: difusión facilitada, difusión simple, transporte activo, pinocitosis y fagocitosis. Muchos de los medicamentos como los esteroides, cruzan la placenta por difusión simple y algunos por difusión facilitada.

Los fármacos para tratar la artritis reumatoide que se pueden utilizar durante el embarazo pueden administrarse valorando su riesgo/beneficio, aunque hay algunos reportes de casos que los asocian con defectos al nacer.

- Los AINES: son seguros para su administración; sin embargo su uso durante el embarazo se ha asociado con gastrosquisis², malformaciones cardiacas y paladar hendido (naproxen). No deben de ser administrados antes de las 32 semanas embarazo por incrementar el riesgo de cierre prematuro de conducto arterioso o hipertensión arterial pulmonar; otros como disgenesia renal, enterocolitis necrotizante, lesiones cerebrales quísticas, hemorragia intraventricular. (Clase D, FDA)³.
- Corticoesteroides: los más utilizados son de acción corta como prednisona, metilprednisolona y prednisolona, y, esteroides fluorados de acción lenta, como la dexametasona y betametasona. En las pacientes con AR, las más utilizadas son la prednisona, prednisolona y metilprednisolona que, a pesar de cruzar la barrera placentaria, no alcanzan grandes concentraciones en el feto. El uso de corticoides se ha asociado en los niños con paladar hendido (si se utiliza en el primer trimestre y en especial a dosis superiores a 15 mg / kg de peso corporal por día), ruptura prematura de membranas, retraso del crecimiento intrauterino y parto prematuro y, en la madre: hipertensión, diabetes gestacional, infección y osteoporosis³.
- Sulfazalazina: es un antagonista del ácido fólico y puede causar paladar hendido, anomalías cardiacas (defectos del septo) y anomalías de la hematopoyesis³.
- Antimaláricos: el uso de hidroxicloroquina no ha mostrado diferencia cuando se compara con embarazadas normales en términos de pronóstico y complicaciones³.

- Azatioprina y 6 mercaptopurina: no son considerados de primera línea para tratamiento en pacientes con AR; al respecto hay evidencia de efectos adversos en el embarazo como bajo peso al nacer, prematuridad, ictericia, distres respiratorio, anormalidades cromosómicas. (Clase D, FDA) ³.
- Ciclosporina: la prevalencia de defectos congénitos es similar a la de mujeres sanas embarazadas; se ha asociado a bajo peso al nacer ³.
- Tacrolimus: su empleo durante la concepción no ha demostrado efectos adversos ³.
- Inmunoglobulina IV: cruza la barrera placentaria en el segundo y tercer trimestre. Incrementa el riesgo de infección por VHC y anemia hemolítica en el neonato ³.
- Inhibidores de TNF alfa: clase B por la FDA, en animales parece no causar daños fetales y no hay suficientes estudios controlados en mujeres embarazadas. Dosis probadas de cuatro a 100 veces mayores no demostraron causar mayor daño ⁴.
- Metotrexate y leflunomida: clasificado por la FDA como X en el embarazo, con evidencia clara de efectos adversos sobre de los fetos humanos siendo los riesgos mayores que los beneficios asociados a estos fármacos. Se deben de suspender antes de la concepción. Anomalías congénitas han sido reportadas como alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones de los miembros. En un reporte de 63 embarazadas expuestas, 30% tuvieron embarazo a término y 18% tuvieron aborto. Se tiene mayor riesgo de pérdida del producto por exposición a metotrexate en el segundo y tercer trimestre. Leflunomida tiene tasas mayores de anormalidades en fetos, incluso en roedores; sin embargo la experiencia humana es menos preocupante, teniendo complicaciones aproximadamente en el 3.5% en comparación a grupos controles en estudios observacionales ⁴.

Debido a que hasta la mitad de las mujeres embarazadas con AR tienen grados de moderados a severos de la enfermedad, para estas mujeres la terapia con dosis bajas de prednisona, sulfazalazina, hidroxiclороquina y quizás inhibidores del factor de necrosis tumoral puede ser el mejor esquema ⁴.

Idealmente las mujeres con AR que planean embarazarse tienen dos opciones previo al embarazo: inicio con enfermedad activa o enfermedad en remisión. En el primer caso se puede posponer el embarazo hasta la remisión de la enfermedad; y una vez lograda la remisión se ajusta el tratamiento para la concepción. En el caso de la exacerbación el

tratamiento dependerá del grado de esta, y para ello habrá que implementar distintas estrategias terapéuticas⁴.

Los hallazgos de laboratorio vistos durante el embarazo pueden confundir entre la distinción de un brote de la enfermedad. Por ejemplo muchas embarazadas tienen anemia leve durante el tercer trimestre debido a la hemodilución. Además la elevación de los reactantes de fase aguda VSG (por arriba de 40 mm/hr) y PCR (típicamente 3-5 mg/L) son comunes. Esto crea un reto para el clínico dado que las pruebas que utilizamos para controlar la actividad de la enfermedad subyacente pueden no ser fiables durante el embarazo. Por otro lado, el embarazo normal típicamente implica aumento de la síntesis de los componentes del complemento por 10 a 50%⁵.

La alta actividad de la enfermedad durante el embarazo se asoció con un menor peso al nacer (análisis de regresión múltiple de 75 g (IC del 95%: 142- 8,0 g) disminución de peso al nacer por cada 1,0 en incremento en el DAS-28). La edad gestacional al momento del parto de los pacientes que utilizan la prednisona fue significativamente más corta (38 5/7 vs 39 7/6 semanas, P = 0,006), y partos más a menudo prematuros (<37 semanas), 8,6% en el grupo RA en comparación con el 6,2% en el grupo de control^{6,7}.

Existen varias conclusiones sobre del efecto de la artritis reumatoide en abortos espontáneos de mujeres con este padecimiento. Al respecto existen varios reportes de casos, por ejemplo Kaplan et al⁽⁸⁾ publicaron en 1965 una serie de casos de 96 mujeres embarazadas con AR comparadas con un grupo control de mujeres embarazadas con osteoartritis, encontrando mayor tasa de aborto. Sin embargo, existen otros estudios en lo que se observó que protección al aborto espontaneo en mujeres con AR comparado con embarazadas del mismo grupo de edad, concluyendo no había diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de abortos en ambos grupos de mujeres embarazadas. Otras preocupaciones, que se han observado en el desenlace de mujeres embarazadas con artritis reumatoide son el peso bajo al nacer, prematuridad, e incremento de la tasa de malformaciones. Bowden AP et al, en 2001⁹ en un estudio prospectivo encontró que los hijos de mujeres con AR nacían con peso más bajo (3.3kg), comparado con el grupo control de la misma edad (3.5 kg), no obstante el peso final estuvo por arriba de lo que se considera como peso bajo al nacer (<2.5 kg). El riesgo de la artritis reumatoide para la madre también se ha abordado. La preeclampsia y las tasas de parto por cesárea han demostrado ser mayor en las madres con

AR, las tasas de preeclampsia aumentó en un 28% y el parto por cesárea aumentó en un 51% en comparación con controles pareados por edad ¹⁰.

La mejora inducida por el embarazo de la AR presenta una ventana de oportunidad para ideas sobre los mecanismos patogénicos de esta enfermedad. El tráfico bidireccional de células o ADN se produce rutinariamente durante el embarazo normal, de feto a la madre y la madre al feto.

De acuerdo a todo lo referido previamente consideramos relevante evaluar el desenlace materno-fetal en mujeres con artritis reumatoide dentro del protocolo de seguimiento en nuestra población mexicana. Informes recientes han mostrado que ciertas regiones de México, como Yucatán, tienen la prevalencia más alta a nivel mundial, estimada en 2.8 % ⁽¹⁾. Por otro lado, hay poca información sobre el efecto de la artritis reumatoide sobre el embarazo, y la mayor parte de la información se ha centrado en los efectos adversos y teratógenos de los medicamentos antirreumáticos sobre la salud del producto. En el mundo existen reportes contradictorios en cuanto a los efectos que puede tener la artritis reumatoide sobre el desenlace obstétrico y las complicaciones que se pueden presentar cuando una paciente con esta enfermedad experimenta un embarazo. A lo anterior debemos agregar que la investigación sobre este tema no ha sido suficientemente abordada en México ¹.

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica caracterizada por una poliartritis simétrica, que resulta en alto costo personal y socioeconómico debido a que puede generar elevada frecuencia de discapacidad transitoria y/o permanente. La edad de presentación más frecuente del padecimiento es durante la etapa fértil de la vida, por lo que es muy probable su coexistencia con embarazo, por lo tanto esta concurrencia puede tener importantes implicaciones pronósticas para el binomio obstétrico, ya que los eventos patogénicos y el tratamiento de la artritis reumatoide pueden ser factores deletéreos para la salud reproductiva de las mujeres afectadas y de los productos de sus gestaciones. La información sobre el efecto de la actividad de la artritis reumatoide sobre el pronóstico materno-fetal es controversial, la información publicada en México es limitada.

En México una de las prioridades en el sistema de salud es la atención al grupo de pacientes obstétricas, estudios previos han reportado mayor incidencia de cesáreas en mujeres con artritis reumatoide activa e incluso mayor incidencia de complicaciones obstétricas como son

la preeclamsia, incremento en el número de abortos espontáneos; sin embargo existe evidencia en estudios retrospectivos de que el porcentaje de la mejoría de la actividad de la artritis reumatoide durante el embarazo va del 75-90%¹² y en consecuencia esta mejoría estadísticamente significativa trae menores complicaciones materno-fetales, siendo que nuestro estudio incluye un número mayor de mujeres en comparación a otros estudios retrospectivos. Con base a lo anterior consideramos relevante la realización de nuestro protocolo de estudio para la identificación temprana de potenciales complicaciones asociadas a la artritis reumatoide.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo, de centro único. El objetivo del estudio fue determinar si la actividad de la artritis reumatoide se relaciona con eventos adversos materno-fetales. Para ello se analizaron los expedientes clínicos adscritos al Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; de 116 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en periodo de gestación desde su captación en esta unidad. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 16 años, pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (de acuerdo a los criterios emitidos por la ACR/ EULAR) previo al embarazo (Anexo 1), al momento de ser captadas: con embarazo resuelto, pacientes sin otras comorbilidades con potencial para complicar la gestación, se excluyeron aquellas pacientes con expediente clínico incompleto o que contaran con menos del 80% de las variables requeridas.

Las pacientes se dividieron en dos grupos: artritis reumatoide activa y artritis reumatoide inactiva. Se obtuvieron los siguientes datos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: nombre completo, número de afiliación, edad, género, edad de inicio de la Artritis reumatoide, tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento de la artritis reumatoide durante el embarazo y fecha de inicio de la gestación. Se analizó si la actividad de la artritis reumatoide se relacionaba con parto pretérmino, aborto, óbito, muerte neonatal, bajo peso al nacer, puntaje adverso en el APGAR al minuto y a los 5 minutos de nacido, ruptura prematura de membranas, preeclampsia/eclampsia, hipertensión gestacional, síndrome de HELLP.

El análisis descriptivo se realizó por medio de porcentajes, mientras que las variables continuas se presentaron utilizando media y \pm desviación estándar o mediana de rango intercuartil. Para comparar las variables de ambos grupos se utilizará el método Chi Cuadrada en base a la distribución de la muestra.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron identificadas 138 mujeres embarazadas con AR, de las cuales fueron incluidas 116 de ellas. Las pacientes se dividieron en dos grupos, pacientes con AR activa 27 (23.2%) y pacientes con AR inactiva 89 (76.7%) durante el embarazo, cuyas características demográficas y obstétricas se muestran en la tabla 1. Se excluyeron 22 pacientes por no contar con datos completos en su expediente o aún no terminar su embarazo. La edad promedio de las pacientes en el grupo de AR activa fue de 30 ± 5 años y el grupo de AR inactiva fue de 31 ± 6 años ($p=0.38$), el promedio del tiempo de evolución de las pacientes con AR activa fue de 4 ± 3 años e inactiva 1 ± 1 años ($p=0.091$), la mayoría de las pacientes eran seropositivas a factor reumatoide en total 93 pacientes. Durante el embarazo las pacientes con AR activa recibieron algún medicamento tipo FARME (SSZ, CLQ) o biológico en 39 de ellas [78%] en comparación con 42 [63.6%], ($p=0.095$) del grupo de pacientes que permanecieron inactivas. Además de las pacientes que se sometieron a tratamiento con FARME, 14 de estas pacientes tuvieron exposición a leflunomida y 5 con exposición a rituximab. Cuarenta y dos (80%) pacientes con AR activa recibieron prednisona en comparación con 33 (50%) pacientes del grupo con AR inactiva ($p=0.005$)

De todas las pacientes incluidas el promedio de embarazos previos para el grupo con artritis reumatoide activa fue de 2 ± 1 similar al grupo de artritis reumatoide inactiva 2 ± 1 ($p=0.31$). De las pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil su promedio de gestas fue de 2 ± 1 para ambos grupos ($p= 0.31$).

Al comparar los desenlaces obstétricos de las pacientes con artritis reumatoide en ambos grupos (activas e inactivas), encontramos una frecuencia de cesáreas similar, artritis reumatoide inactiva 44 [66.7 %] pacientes comparado con 38 [76 %] pacientes activas ($p=0.274$). Se encontró que en el postparto hubo incremento de la actividad de la artritis reumatoide para el grupo de pacientes que habían permanecido con actividad durante la gestación (pacientes grupo con actividad 35 [70 %] comparado con el grupo con inactividad 0 [0 %], $p= <0.05$). El número de complicaciones maternas registradas en el grupo de artritis reumatoide activa fue de 14 pacientes (28%) en comparación con el grupo de artritis reumatoide inactiva de 9 pacientes (13.6%) pero sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.055$). Adicionalmente no hubo tendencia hacia una mayor frecuencia de preeclampsia (total de pacientes 6, [13.7%] $p=0.055$), de las cuales 3 de estas pacientes tuvieron evolución

activa de la enfermedad y 3 con evolución inactiva de la enfermedad. No hubo registro de abortos, sin embargo se presentó un óbito (1, [0.86%]) que no estuvo asociado a actividad de la enfermedad, comparado con ausencia de óbitos en el grupo de pacientes con artritis reumatoide activa (0, [0%]; $p = 0.382$) como se muestra en la Tabla 2.

Se observaron 2 productos con enfermedad congénita de tipo hipotiroidismo únicamente encontrados en el grupo de artritis reumatoide inactiva ($p=0.603$); además de 6 productos con oligohidramnios de los cuales se registraron 2 productos para el grupo de artritis reumatoide activa (4%) y 4 productos para el grupo de artritis reumatoide inactiva (6.05%, $p=0.102$). Las frecuencias y distribuciones de todos los desenlaces obstétricos se muestran en la Tabla 3.

Otros hallazgos encontrados como prematuridad fue menor para el grupo de AR activa con 6 pacientes (12.5%) comparada con el grupo de AR inactiva 11 pacientes (17.5%) sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.494$). Finalmente el bajo peso al nacer no tuvo diferencia estadística ($p=0.102$) con 15 pacientes en el grupo de AR activa (30.6 %) y del grupo de AR inactiva 11 pacientes (17.2%), mostrado en la Tabla 3. En lo concerniente a las semanas de gestación en ambos grupos, estos fueron similares (grupo activo 38 ± 2 SDG comparado con 37 ± 3 , $p=0.422$). Finalmente otras características como el peso del producto al comparar en grupos de artritis reumatoide activa e inactiva no presentaron diferencias estadísticamente significativas (grupo de AR activa $2,684 \pm 520$ g comparado con $2,879 \pm 459$ del grupo de AR inactiva, $p=0.102$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que no hubo incremento en los eventos adversos asociados a la actividad de la artritis reumatoide durante el embarazo, como ha sido reportado en estudios previos en México ¹⁴. Respecto a lo publicado en la literatura internacional no se ha observado incremento de eventos adversos asociados a la actividad de la artritis reumatoide ^{2, 5, 15}.

Al comparar los desenlaces obstétricos en grupos de actividad e inactividad de la artritis reumatoide encontramos que hubo un incremento en la frecuencia de cesáreas en detrimento del número de partos vaginales, parcialmente consistente con lo informado por Reed y colaboradores, al igual que Lin y colaboradores, quienes indican una mayor incidencia de cesáreas en mujeres con artritis reumatoide en comparación con mujeres sin artritis reumatoide ^{16, 17}. Por otro lado, Man y colaboradores no encontraron diferencias en la incidencia de cesáreas entre mujeres con artritis reumatoide y mujeres sanas ¹⁵. En este estudio de tipo retrospectivo no se encontró diferencia significativa en la incidencia de cesáreas al comparar pacientes con y sin actividad de la artritis reumatoide; sin embargo, debido a que nuestro estudio fue de tipo retrospectivo y observacional e incluyó pacientes prevalentes, no pudimos obtener la información completa sobre la indicación de real para realizar cesárea, aunque en algunas de estas pacientes la indicación fue cesárea previa.

Respecto a las complicaciones maternas (preeclampsia, eclampsia, hipertensión gestacional y HELLP) únicamente se registraron 6 eventos de preeclampsia sin significancia estadística, al no estar directamente relacionado con la actividad de la artritis reumatoide. Por otro lado, en dos estudios con tamaño de su muestra ¹⁸ adecuado se encontró que las mujeres con artritis reumatoide tienen una incidencia de preeclampsia muy baja durante el embarazo (entre 1 y 3 %) ^{15, 17}, que concuerda con los hallazgos en nuestro estudio.

Respecto al número de pérdidas del producto, específicamente un óbito, se presentó en una mujer con evolución a la inactividad de artritis reumatoide, igualmente la ausencia de abortos registrados en este estudio contrasta con lo reportado por Siamopoulou y colaboradores, que señalan mayores porcentajes de abortos espontáneos al comparar los desenlaces obstétricos antes de la manifestación de la enfermedad, sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística, probablemente debido a su reducido tamaño en su

población de estudio¹⁸. En la población analizada no se observó diferencia estadísticamente significativa respecto al peso bajo del producto asociado a la actividad de la artritis reumatoide como lo asociaron Man y colaboradores, y dadas las características del estudio no fue posible estudiar otros factores que pudieran influir como son el estado nutricional de las gestantes¹⁵. La presencia de mayor número de eventos de ruptura prematura de membranas en el grupo de pacientes con artritis reumatoide inactiva es posible su asociación a eventos infecciosos concomitantes, factores que quedaron fuera del alcance de nuestra población estudiada.

Un hallazgo llamativo fue la presencia de dos productos con hipotiroidismo, ambos en el grupo de AR inactiva y 6 productos con oligohidramnios. Esta situación ha sido abordada previamente por Skomsvoll y colaboradores al analizar mujeres con diversas enfermedades reumáticas, quienes encontraron aumento en la prevalencia de defectos al nacimiento en todos los grupos estudiados de padecimientos reumáticos en comparación con mujeres sin tales padecimientos¹¹. Sin embargo, por el tipo de diseño de nuestro estudio no podemos determinar si las enfermedades congénitas que informamos son causadas por la artritis reumatoide o por los medicamentos utilizados en el tratamiento por lo que serían necesarios estudios que controlen las variables de confusión y puedan demostrar esta asociación.

El presente estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar nuestro estudio fue de tipo retrospectivo lo que imposibilita medir otras variables que pudiera influir en el desenlace materno-fetal, el número de pacientes incluidas tal vez no haya sido el suficiente, lo cual probablemente impidió que encontráramos diferencias significativas al comparar la frecuencia de cesáreas, productos con bajo peso al nacer, prematurez durante la actividad de la artritis reumatoide. En segundo lugar, haber obtenido la información mediante el expediente clínico puede generar sesgos de medición relacionados con el recuerdo de las pacientes respecto a sus embarazos, estado nutricional y evolución de la enfermedad. Aunque no se demostraron diferencias, no se puede descartar la probabilidad de que el mayor número de desenlaces obstétricos adversos en el grupo de pacientes con actividad de la artritis reumatoide sea consecuencia del aumento de la edad de las mujeres estudiadas y no de la artritis reumatoide o sus tratamientos.

CONCLUSIONES

En conclusión nuestros resultados muestran que la actividad de la artritis reumatoide durante el embarazo no afecta el desenlace materno fetal.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes embarazadas con artritis reumatoide

Características demográficas de pacientes embarazadas con Artritis Reumatoide			
VARIABLES	Pacientes AR Activa (n=27)	Pacientes AR Inactiva (n=89)	valor de p
Edad, años	30 ± 5	31 ± 6	0.38
Edad de diagnóstico, años	24 ± 7	25 ± 8	0.219
Tiempo de evolución AR, años	4 ± 3	1 ± 1	0.091
Gestas previas, n	2 ± 1	2 ± 1	0.31
Lactancia, n (%)	19 (38)	40 (60)	0.016
Nacidos vivos, n (%)	50 (100)	65 (98.5)	0.38
Factor Reumatoide, n (%)	43 (86)	50 (75.8)	0.468
Prednisona, n (%)	42 (84)	33 (50)	<0.005
FARME	39 (78)	42 (63.6)	0.095
Cloroquina, n (%)	38 (76)	43 (65.2)	0.207
Sulfasalazina, n (%)	17 (34)	7 (10.6)	0.002
Biológico, n (%)	3 (6)	0 (0)	0.44

Tabla 2. Desenlaces maternos.

VARIABLES	EVOLUCIÓN ARTRITIS REUMATOIDE Y COMPLICACIONES MATERNAS		
	ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA	ARTRITIS REUMATOIDE INACTIVA	Valor de <i>p</i>
	Pacientes AR Activa (n=27)	Pacientes AR Inactiva (n=89)	
Cesárea, n (%)	38 (76)	44 (66.7)	0.274
Complicación materna, n (%)	14 (28)	9 (13.6)	0.055
Perdida del embarazo, n (%)	0 (0)	1 (1.5)	0.382
Ruptura prematura de membranas, n (%)	2 (33.3)	4 (66.6)	0.603
Preeclamsia, n (%)	3 (6.5)	3 (6.5)	0.055
Actividad en 1er trimestre, n (%)	5 (10)	0 (0)	0.009
Actividad 2do trimestre, n (%)	25 (50)	0 (0)	<0.05
Actividad de 3er trimestre, n (%)	23 (46)	0 (0)	<0.05
Actividad post parto, n (%)	35 (70)	0 (0)	<0.05

Tabla 3. Desenlaces fatales.

Variable	Evolución de la AR en los productos		
	Pacientes con AR activa	Pacientes con AR inactiva	valor de <i>p</i>
	Pacientes AR Activa (n=27)	Pacientes AR Inactiva (n=89)	
Gesta, n	2 ± 1	2 ± 1	0.562
Semanas de Gestación, n	38 ± 2	37 ± 3	0.422
Peso al nacimiento, grs	2684 ± 520	2879 ± 459	0.102
Talla, cms	48 ± 3	48 ± 4	0.676
Apgar 1	8 ± 1	8 ± 1	NS
Apgar 2	9 ± 1	9	NS
Prematurez, n (%)	6 (12.5)	11 (17.2)	0.494
Perdida del producto (obito), n (%)	0 (0)	1 (1.5)	0.382
Bajo peso al nacer, n (%)	15 (30.6)	11 (17.5)	0.102
Otras complicaciones del producto, n (%)	19 (38)	22 (33.3)	0.603

BIBLIOGRAFÍA

1. J. ÁN, Peláez-Ballestas I , Sanin LH , Cardiel MH. Prevalence of musculoskeletal pain and rheumatic diseases in the Southeastern region of Mexico. *J Rheumatol.* 2011; 86(86): p. 21-25.
2. De Man YA. W. Hazes , Van der Heide H, P. Willemsen S, De Groot CJM, Steegers EAP. Association of Higher Rheumatoid Arthritis Disease Activity During Pregnancy With Lower Birth Weight. *American College of Rheumatology.* 2009; 60: p. 3196-206.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism.* 2010; 62: p 2569–2581.
4. Aletaha D, Ward M, Machold KP, Nell VK, Stamm T, Smolen J. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *American College of Rheumatology.* 2005; 52: p 2625–2636.
5. Bowden A, Barrett J, Fallow W, Silman A. Women with inflammatory polyarthritis have babies of lower birth weight. *The Journal of Rheumatology.* 2001; 28: p 355-359.
6. Calvo Allen J. Management of difficult situations in patients with RA: pregnancy. *Reumatología Clínica.* 2009; 5: p. 48-52.
7. E.B. MMM. Managing contraception and pregnancy in the rheumatologic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2010; 24: p. 373-385.
8. Kaplan D, Diamond H. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Clinical Obstetrics Gyencology.* 1965; 8: p 286-303.

9. Medha B, Bonnie LB. Evaluation and management of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis during pregnancy. *Clinical Immunology*. 2013; 6: p 1-11.
10. Meriño-Ibarra E, Delgado Beltrán C. Rheumatoid arthritis: How to use drugs during pregnancy and lactation? *Reumatología Clínica*. 2010; 7: p 262-266.
11. Skomsvoll J, Ostensen M, Irgens L, Baste V. Obstetrical and neonatal outcome in pregnant patients with rheumatic disease. *Scandinavian Journal Rheumatol Supplement*. 1998; 12: p 107-109.
12. Torfs C, Katz E, Bateson T, Lam P, Curry C. Maternal medications and enviromental exposures as risk factor for gastroschisis. *Teratology*. 1996; 54: p 84-92.
13. Yaël A. De Man et al, Disease Activity of Rheumatoid Arthritis During Pregnancy: Results From a Nationwide Prospective Study, 2008, 59, p 1241–1248.
14. Alvarez-Nemegyei J, Cervantes-Díaz MT, Avila-Zapata F, Marín-Ordóñez J. Pregnancy outcomes before and after the onset of rheumatoid arthritis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011; 49: p 599-604.
15. De Man YA, Hazes JMW, van der Heide H et al. Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: results of a national prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: p 3196-206.
16. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Maternal Child Health J* 2006; 10: p 361-366.
17. Lin HC, Chen SF, Lin HC, Chen YH. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: p 715-717.

18. Siamopoulou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos HM. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: p 982-987

Anexos

Anexo 1: Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoide⁽⁷⁾.

1. Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad.
2. Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la Tabla 2 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas

Anexo 2: Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6.

1. Afectación articular		
a. 1 articulación grande afectada	0	
b. 2-10 articulaciones grandes afectadas	1	
c. 1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2	
d. 4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3	
e. > 10 articulaciones pequeñas afectadas	5	
2. Serología		
a. FR y ACPA negativos	0	
b. FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN)	2	
c. FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)		3
3. Reactantes de fase aguda		
a. VSG y PCR normales	0	
b. VSG y/o PCR elevadas	1	
4. Duración		
a. <6 semanas	0	
b. ≥6 semanas	1	

ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; VN: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Anexo 3: Protocolo de estudio de desenlace materno-fetal en mujeres con AR.

PRIMERA ETAPA

Identificar pacientes con artritis reumatoide que esten embarazadas, con comorbilidad compensada o sin ella. (antecedentes, padecimiento actual y exploración física)

- a. Laboratorios: Citometría hemática completa, con diferencial de leucocitos, volumen corpuscular medio, química sanguínea que incluya glucosa, calcio y fósforo, nitrógeno ureico , creatinina, aminotrasferasa de alanina y aspartato, fosfatasa alcalina, bilirribinas.
- b. Proteína C reactiva, factor reumatoide.
- c. Conteo de articulaciones inflamadas definidas por el Colegio Americano de Reumatología/Leiga Europea contra el Reumatismo.
- d. Calculo de DASC 28.

Si cumple con los criterios diagnosticos se clasifica como artritis reumatoide.

Anexo 4. Hoja de recolección de datos.

#	Nombre	Nº de afil	Edad	Genero	Diagnóstico	Años de evolución	FR	PCR	Número de Gesta	Descenlace (termino o no)	SDG al nacimiento	Peso producto	Talla producto
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													

#	APGAR 1	APGAR 2	Via de resolución del embarazo	Complicaciones De la gestación	Evolución de AR	Tto durante emb.	lactancia	Tto pregestación	Dosis tto pregestacional	DAS28				Tabaquismo	Etilisimo	Otras toxicomanias
										1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Lactancia			
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																

#	Número de Articulaciones inflamadas				Número de Articulaciones dolorosas.			
	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Lactancia	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Lactancia
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								