

¹José Álvarez-Nemegyei,
²María Teresa de Jesús Cervantes-Díaz,
³Francisco Ávila-Zapata, ³Jacqueline Marín-Ordóñez

¹Unidad de Investigación Médica,
 Unidad Médica de Alta Especialidad 25
²Médico pasante de servicio social, Facultad de Medicina,
 Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México
³Servicio de Reumatología, Hospital General Regional 1

Autores 1 y 3, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida,
 Yucatán, México

Desenlace obstétrico antes y después del inicio de la artritis reumatoide

Comunicación con: José Álvarez-Nemegyei

Tel: (999) 944 4211

Correo electrónico: nemegyei@yahoo.com.mx

Resumen

Objetivo: comparar el pronóstico obstétrico antes y después del inicio de artritis reumatoide.

Métodos: encuesta prolectiva en mujeres que intentaron o experimentaron embarazos después del inicio de la artritis reumatoide. Se comparó frecuencia y número de gestaciones, amenaza de aborto, aborto, muerte perinatal, malformaciones congénitas y síndrome de preeclampsia-eclampsia, antes y después del inicio del padecimiento.

Resultados: de 700 mujeres con artritis reumatoide tamizadas, solo 47 (edad de 40.5 ± 11.0 años, tiempo de evolución de 15.9 ± 11.5 años y factor reumatoide positivo en 93.6 %) fueron elegibles. Después de iniciar la artritis reumatoide hubo 63 gestaciones en 36 pacientes (21.3 % de tasa de infertilidad secundaria). Hubo incremento en la frecuencia y número de cesáreas, y más eventos de preeclampsia después del inicio de la artritis reumatoide. Adicionalmente hubo cuatro productos con enfermedad congénita después, comparados con ninguno antes del inicio.

Conclusiones: en comparación con la historia obstétrica previa al padecimiento, existe alta prevalencia de desenlaces obstétricos adversos después del inicio de la artritis reumatoide.

Palabras clave

artritis reumatoide
 embarazo
 preeclampsia
 aborto espontáneo
 cesárea

Summary

Objective: to compare the obstetric prognosis before and after rheumatoid arthritis (RA) onset.

Methods: a survey in RA women patients that become sexually active before disease onset, and who tried or got pregnant after diagnosis was performed. Obstetrical features such as: number of pregnancies, abortion menace, abortion, early natal death, congenital abnormalities and preeclampsia-eclampsia syndrome, before and after RA onset were compared.

Results: only 47 (age: 40.5 ± 11.0 years; time of evolution: 15.9 ± 11.5 years; positive rheumatoid factor: 93.6 %) women were eligible from 700 screened. After RA onset there were 63 gestations in 36 patients which got pregnant (secondary infertility rate: 21.3 %). A significant increase in frequency and number of cesarean deliveries, besides a higher number of pregnancies with preeclampsia were found after RA onset. Additionally, four newborns with congenital anomalies were reported after the disease onset compared to none before AR onset.

Conclusions: compared to pre-RA obstetric path, a higher frequency and number of adverse outcomes was found in pregnancies that occurred after RA onset.

Key words

arthritis, rheumatoid
 pregnancy
 pre-eclampsia
 abortion, spontaneous
 cesarean section

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica manifestada como poliartritis simétrica, que resulta en alto costo personal y socioeconómico debido a que puede generar elevada frecuencia de discapacidad tran-

sitoria y permanente.¹⁻⁴ La artritis reumatoide afecta tres veces más a las mujeres que a los hombres, suele iniciar entre los 20 y 40 años^{2,5,6} y tiene una prevalencia mundial aproximada de 1 %, aunque puede haber variaciones en la prevalencia entre diferentes regiones geográficas.⁵ Informes recientes han mostrado que ciertas regiones de México, como

Yucatán, tienen la prevalencia más alta a nivel mundial, estimada en 2.8 %.⁷

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,⁵ 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.

En relación con lo anterior se han explorado los efectos que el embarazo tiene sobre el estado de la artritis reumatoide, y se sabe que el embarazo induce a mejoría o incluso la remisión de la enfermedad en 75 % de las pacientes, con recaída después de la resolución de la gestación.^{5,8-10} 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.¹¹⁻¹⁹ 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.²⁰⁻²⁴ A lo anterior debemos agregar que la investigación sobre este tema no ha sido suficientemente abordada en México.

Debido a todo lo anterior, realizamos el presente estudio que tuvo como objetivo conocer los desenlaces obstétricos en mujeres que intentaron embarazarse o que lograron por lo menos un embarazo después del inicio de la artritis reumatoide, y compararlos con los desenlaces obstétricos que ocurrieron antes del inicio del padecimiento.

Métodos

Entre agosto de 2010 y febrero de 2011 se realizó una encuesta prolectiva cuya población en estudio fueron pacientes consecutivos del sexo femenino con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (1987),²⁵ atendidas en el

Servicio de Reumatología del Hospital General Regional 1 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Mérida, Yucatán, México. Los criterios de inclusión fueron haber iniciado su vida sexual antes del inicio de la artritis reumatoide, y que hubiesen intentado embarazarse por lo menos durante 12 meses ininterrumpidos sin uso de métodos de planificación familiar, o que hubiesen logrado por lo menos un embarazo después del inicio del padecimiento. Fueron eliminadas las pacientes cuyo expediente clínico no fue localizable.

Metodología

Una vez verificada la elegibilidad y la firma de la carta de consentimiento informado, se aplicó un cuestionario elaborado *ad hoc* para recabar los datos sociodemográficos y clínicos, así como los datos referentes a la historia ginecoobstétrica y los desenlaces obstétricos pertinentes al estudio. Para complementar la información requerida se consultó el expediente clínico. Los desenlaces obstétricos registrados fueron amenaza de aborto, aborto, óbito, muerte perinatal, malformaciones congénitas y síndrome de preeclampsia-eclampsia, antes y después del inicio de la artritis reumatoide.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para la delineación de las principales características clínicas y demográficas, así como la prevalencia de cada uno de los diversos desenlaces. Se usaron la prueba McNemar (para variables categóricas) y la prueba de los rangos de Wilcoxon (para variables numéricas) para comparar la prevalencia, tipo y número de eventos de morbilidad obstétrica antes y después del inicio de la enfermedad.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social en Mérida, Yucatán, México. Todas las pacientes incluidas firmaron la carta de consentimiento informado antes de su ingreso al estudio.

Resultados

Durante el periodo de estudio fueron tamizadas 700 mujeres con artritis reumatoide, de las cuales solo 47 fueron elegibles, cuyas características clínicas, demográficas y obstétricas se ilustran en los cuadros I y II. Lo más relevante al respecto fue un tiempo de evolución de artritis reumatoide de 15.9 ± 11.5 años, que la mayoría de las pacientes eran seropositivas a factor reumatoide y que habían recibido algún medicamento tipo FARME o biológico durante algún

Cuadro I | Características demográficas y clínicas de pacientes con artritis reumatoide ($n = 47$)

Variable	Media \pm DE
Edad (años)	40.5 \pm 11.00
Edad de inicio de AR (años)	24.6 \pm 5.60
Tiempo de evolución de AR (años)	15.9 \pm 11.50
Edad de inicio de vida sexual (años)	20.3 \pm 4.00
Dosis de prednisona (mg/día)	6.0 \pm 3.54

AR = artritis reumatoide

tiempo, lo cual contraindicaba el embarazo en ese momento. La mayoría de las pacientes (85.1 %) tenía pareja concurrentemente y 31.9 % ya estaba en la menopausia. Antes del inicio de la artritis reumatoide el método de planificación más utilizado en las 15 usuarias que lo reportaron consistió en anovulatorios orales (23.4 %), mientras que después del inicio de la artritis reumatoide la frecuencia de uso de anovulatorios orales descendió a 14.9 % a favor de otros métodos (cuadro III).

Antes del inicio de la artritis reumatoide, 29 pacientes habían logrado embarazarse, lo que totalizó 59 embarazos. Después del inicio de la artritis reumatoide 11 no se pudieron embarazar a pesar de desearlo; una sin antecedente de embarazo antes de la artritis reumatoide y 10 con al menos un embarazo previo al inicio del padecimiento, por lo que la tasa de infertilidad secundaria después del inicio de la artritis reumatoide (10/47) fue de 21.3 %. Las 36 mujeres que lograron embarazarse después del inicio de la artritis reumatoide totalizaron 63 embarazos; dos de las pacientes estaban embarazadas al momento de la encuesta, por lo que se muestran los resultados de los 61 embarazos restantes.

Al comparar los desenlaces obstétricos antes y después del inicio de la artritis reumatoide, encontramos que hubo incremento en la frecuencia de cesáreas después del inicio de la artritis reumatoide (23/61 [38.0 %] comparado con 8/59 [13.6 %] previo al inicio, $p = 0.03$). De manera adicional hubo tendencia hacia mayor frecuencia de preeclampsia en embarazos logrados posteriormente al inicio de artritis reumatoide (7/61, 11.5 %), en comparación con 1/59 (1.7 %) antes del inicio, sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.12$). No hubo diferencias en la frecuencia de abortos en embarazos ocurridos antes del inicio de la artritis reumatoide (7/59, 11.9 %), comparada con 11/61 (18.0 %; $p = 0.54$) en embarazos ocurridos después de iniciada la enfermedad.

Otro hallazgo fue que después del inicio de la artritis reumatoide se informaron cuatro productos con algún tipo de enfermedad congénita (uno con onfalocele, uno con hipotiroidismo, uno con hidrocefalia y uno con retraso psicomotor), comparados con ninguno antes del inicio de la artritis reumatoide. Las frecuencias y distribuciones de los desenlaces obstétricos se muestran en el cuadro III.

Al comparar los números de eventos obstétricos antes y después del inicio de la artritis reumatoide, emergió que después del inicio de la artritis reumatoide hubo menor número de partos, y mayor número de cesáreas y de preeclampsia (cuadro IV).

Discusión

En el presente estudio encontramos que después del inicio de la artritis reumatoide, la tasa de infertilidad secundaria ob-

servada fue similar a la descrita previamente en la población general de México, establecida en 20 %.²⁶ De igual manera, en el ámbito internacional no se han observado diferencias en las tasas de fertilidad de mujeres con enfermedades reumáticas al compararlas con mujeres sanas.²⁰

Al comparar los desenlaces obstétricos antes y después del inicio de la artritis reumatoide encontramos que después del inicio 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.^{22,24} Adicionalmente encontramos una prevalencia más baja de cesáreas en mujeres previo al inicio de la artritis reumatoide.

Por otro lado, Man y colaboradores no encontraron diferencias en la incidencia de cesáreas entre mujeres con artritis reumatoide y mujeres sanas. En este estudio de tipo prospec-

Cuadro II | Características demográficas y clínicas. Variables categóricas ($n = 47$)

Variable	n	%
Factor reumatoide positivo	44	93.6
Inicio de VS antes de AR	36	76.6
Tipo de ingreso al estudio		
Logró embarazo	36	76.6
No logró embarazo	11	23.4
FARME actual		
Combinado	18	38.2
Ciclosporina	1	2.1
Metotrexato	18	38.3
Ninguno	10	21.3
Tratamiento biológico actual		
Etanercept	7	14.9
Abatacept	2	4.3
Adalimumab	1	2.1
Ninguno	37	78.7
Uso de prednisona	37	78.7
Clase funcional actual		
I	13	27.7
II	24	51.1
III	8	17.0
IV	2	4.3
Tiene pareja	40	85.1
En menopausia	15	31.9

AR = artritis reumatoide, VS = vida sexual, FARME = fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

tivo se encontraron diferencia significativa en la incidencia de cesáreas al comparar pacientes con actividad intermedia o alta de la artritis reumatoide y pacientes con actividad baja; sin embargo, debido a que nuestro estudio fue de tipo transversal e incluyó pacientes prevalentes y no incidentes, no pu-

dimos obtener la información sobre la actividad de la enfermedad de las pacientes al momento de cursar con el embarazo, adicionalmente a que Man y colaboradores no compararon los eventos antes y después del inicio de la artritis reumatoide.²³

De manera adicional observamos mayor número de eventos de preeclampsia por paciente, aunque no del número de abortos posteriormente al inicio de artritis reumatoide. Respecto al número de abortos posartritis reumatoide, Siamopoulou y colaboradores 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 muestral,²⁰ explicación similar pueden tener nuestros hallazgos al respecto.

Por otro lado, en dos estudios con tamaño muestral²⁰ adecuado se encontró que las mujeres con artritis reumatoide tienen una incidencia de preeclampsia muy baja durante el embarazo (entre 1 y 3 %),^{23,24} a diferencia de nuestros hallazgos, que concuerdan con lo señalado por Reed y colaboradores,²² sin embargo, a pesar de la incidencia tan baja indicada por Lin y colaboradores, encontraron diferencia significativa al comparar la incidencia de preeclampsia en mujeres con artritis reumatoide en comparación con mujeres libres de la enfermedad.²⁴

Un hallazgo llamativo en nuestro estudio fue la presencia de cuatro productos con algún tipo de enfermedad congénita después del inicio de la artritis reumatoide comparados con ninguno antes de su inicio. Esta problemática ha sido abordada previamente de manera tangencial 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 padecimientos.²¹ 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,

Cuadro III Comparación de los desenlaces obstétricos y la historia reproductiva antes y después del inicio de la artritis reumatoide (n = 47)

Variable	Antes de la AR		Después de la AR	
	n	%	n	%
Gestaciones				
0	18	38.3	11	23.4
1	13	27.7	24	51.1
2	9	19.1	9	19.1
3	3	6.4	1	2.1
4	2	4.3	1	2.1
5	1	2.1	0	0.0
6	1	2.1	0	0.0
14	0	0.0	1	2.1
Partos				
0	25	53.2	33	70.2
1	8	17.0	11	23.4
2	9	19.1	1	2.1
3	3	6.4	1	2.1
4	1	2.1	0	0.0
5	1	2.1	0	0.0
11	0	0.0	1	2.1
Cesáreas				
0	39	82.9	29	61.7
1	8	17.0	15	31.9
2	0	0.0	2	4.3
4	0	0.0	1	2.1
Abortos				
0	43	91.5	39	83.0
1	1	2.1	6	12.8
2	3	6.4	1	2.1
3	0	0.0	1	2.1
Método de planificación				
Anovulatorios orales	11	23.4	7	14.9
Barrera	4	8.5	4	8.5
DIU	0	0.0	1	2.1
Inyectables	0	0.0	2	4.3
Varios	1	2.1	9	19.1
Ninguno	31	66.0	24	51.1
Preeclampsia	1	2.1	7	14.9
Productos con enfermedad congénita	0	0.0	4	8.5

AR = artritis reumatoide, DIU = dispositivo intrauterino

Cuadro IV Número de desenlaces obstétricos antes y después del inicio de la artritis reumatoide (n = 47)

Variable	Antes de la AR*	Después de la AR	p
Gestaciones	1 (0-2)	1 (1-2)	0.96
Partos	0 (0-2)	0 (0-1)	0.02
Cesáreas	0 (0-0)	0 (0-1)	0.04
Abortos	0 (0-0)	0 (0-0)	0.60
Preeclampsia	0 (0-0)	0 (0-0)	0.03

AR = artritis reumatoide

*Los valores se expresan en medianas, entre paréntesis los cuartiles 25 a 75

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 nuestra muestra fue por conveniencia, lo cual hace que no podamos determinar la representatividad de ésta respecto a la población en estudio, y de igual manera al no haber calculado un tamaño de muestra, el número de pacientes incluidas tal vez no haya sido el suficiente, lo cual probablemente impidió que encontráramos significación estadística al comparar la frecuencia de preeclampsia y de abortos antes y después del inicio de la artritis reumatoide. En segundo lugar, haberse obtenido la información mediante una encuesta puede generar sesgos de medición relacionados con el recuerdo de las pacientes respecto a sus embarazos. Finalmente, no se puede descartar la

probabilidad de que el mayor número de desenlaces obstétricos adversos observados después del inicio de la artritis reumatoide sea consecuencia del aumento de la edad de las mujeres estudiadas y no de la artritis reumatoide o sus tratamientos.

En conclusión, nuestros resultados muestran mayor frecuencia de desenlaces obstétricos adversos después del inicio de la artritis reumatoide y, puesto que este tema ha sido escasamente abordado en el mundo, y que en los ámbitos nacionales y regionales la información al respecto es nula, consideramos que nuestro estudio puede ser una fuente inicial de información y servir de estímulo para abordar el tema mediante estudios prospectivos, con tamaño de muestra adecuado y control de variables intervinientes que clarifiquen la interrogante que proponemos.

Referencias

1. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344(12):907-915.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376(9746):1094-1108.
3. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373(9664):659-672.
4. McInnes IB, O'Dell JR. State of the art: rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):1898-1906.
5. Ostensen M, Villiger PM. Immunology of pregnancy: pregnancy as a remission inducing agent in rheumatoid arthritis. *Transplant Immunol* 2002;9(2-4):155-160.
6. Hellmann DB, Stone JH. Artritis y trastornos musculoesqueléticos. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editores. *Diagnóstico clínico y tratamiento. Cuadragésima primera edición*. México: Manual Moderno; 2006. p. 717-722.
7. Álvarez-Nemegyei J, Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Cardiel MH, Ramírez-Angulo A, Goycochea-Robles MV. Prevalence of musculoskeletal pain and rheumatic diseases in the Southeastern region of Mexico. A COPCORD based community survey. *J Rheumatol* 2011;86(Suppl 1): 21-25.
8. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology* 2007;46:1634-1640.
9. De Man YA, Dolhain RJ, Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Care Res* 2008;59(9):1241-1248.
10. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(1):195-212.
11. Tandon VR, Sharma SA, Mahajan A, Khajuria V, Kumar A. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Indian J Med Sci* 2006; 60(8):334-344.
12. Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5(3):571-580.
13. Florescu A, Koren G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy. *Can Fam Physician* 2005;51:961-2. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1479517/?tool=pubmed>
14. 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(4):225-234. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1779429?tool=pubmed>
15. Oren D, Nulman I, Makhija M, Ito S, Koren G. Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk? *Can Fam Physician* 2004;50:1083-1085. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2214644/>
16. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, Brucato A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008;47:iii28-iii31. Disponible en http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/47/suppl_3/iii28.full.pdf
17. Scott JR. Risks to the children born to mothers with autoimmune diseases. *Lupus* 2002;11(10):655-660.
18. Vinet E, Pineau C, Gordon C, Clarke AE, Bernatsky S. Biologic therapy and pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases. *Arthritis Res* 2009;61(5):587-592.
19. Strangfeld A, Listing J, Rau R, et al. Pregnancy outcome after exposure to biologics: results from the German Biologics Register RABBIT [en línea] 2007 [Accesado en noviembre 28, 2010]. Disponible en <http://acr.confex.com/acr/2007/webprogram/Paper7593.html>
20. Siamopoulou A, Manoussakis MN, Mavridis AK, Moutsopoulos HM. Outcome of pregnancy in patients with auto-

- immune rheumatic disease before the disease onset. *Ann Rheum Dis* 1988;47(12):982-987. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1003650/?tool=pubmed>
21. Skomsvoll JF, Ostensen M, Irgens LM, Baste V. Perinatal outcome in pregnancies of women with connective tissue disease and inflammatory rheumatic disease in Norway. *Scand J Rheumatol* 1999;28(6):352-356.
 22. Reed SD, Vollan TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington state. *Maternal Child Health J* 2006;10(4):361-366.
 23. De Man YA, Hazes JM, Heide H, Willemsen SP, Groot CJ, Steegers EA, 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(11):3196-3206.
 24. 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;69:715-717.
 25. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-324.
 26. González AS. Subfecundidad e infertilidad en mujeres mexicanas. *Papeles de población, UNAM* 2006;50:277-291. Disponible en <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/112/11205015.pdf>