



Desenlace materno-fetal en mujeres mexicanas con artritis reumatoide

Miguel A. Saavedra,^{a,e} Antonio Sánchez,^a Reyna Bustamante,^a
Dafne Miranda-Hernández,^a Jimena Soliz-Antezana,^a
Pilar Cruz-Domínguez,^{b,e} Sara Morales,^d Luis J. Jara^{c,e}

Maternal and fetal outcome in Mexican women with rheumatoid arthritis

Objective: To report our experience in maternal-fetal outcome in women with RA in a national medical referral center.

Methods: A retrospective analysis of the records of pregnant women with rheumatoid arthritis attending at a Pregnancy and Autoimmune Rheumatic Diseases Clinic was performed. Maternal-fetal outcomes such as disease activity, preeclampsia/eclampsia, rate of live births, abortions, stillbirths, preterm birth, weeks of gestation, birth weight, congenital malformations and use of anti-rheumatic drugs were studied.

Results: We included 73 pregnancies in 72 patients. Disease activity was documented in 47.2% of patients during pregnancy and/or postpartum and 87.7 % of patients received some antirheumatic drug. Preeclampsia developed in 8.2 % of cases. The live birth rate was 98.6 %, with preterm delivery in 15.9 % and low weight at term in 17.6% of cases. Cesarean section was performed in 77.1 % of cases. The disease activity was not associated with a higher percentage of maternal-fetal complications.

Conclusions: Our study showed that most patients do not experience significant activity of RA during pregnancy, fetal outcome is satisfactory and disease activity did not appear to influence significantly the obstetric outcome.

Key words Palabras clave

Rheumatoid arthritis	Artritis reumatoide
Pregnancy	Embarazo
Preeclampsia	Preeclampsia

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que involucra principalmente las articulaciones sinoviales. La AR afecta más frecuentemente a mujeres con una prevalencia incrementada después de los 40 años, aunque también se puede desarrollar en mujeres en etapa reproductiva. La prevalencia mundial se estima en alrededor del 1 %, pero se ha reportado que en algunas regiones de México esta prevalencia es mayor y se desarrolla en promedio 10 años antes en comparación con población de Estados Unidos y Europa.^{1,2}

Desde las primeras descripciones, se ha reportado que el embarazo ejerce un efecto benéfico sobre la actividad de la enfermedad, produciendo una mejoría de los síntomas hasta en el 90 % de los casos; sin embargo, una alta proporción de las pacientes desarrollará una recaída de la enfermedad en el posparto.^{3,4} Estudios más recientes han reportado que utilizando índices más objetivos para medir la actividad de la enfermedad, este efecto benéfico es menor.^{5,6}

El embarazo de mujeres con AR se ha relacionado con diversas complicaciones materno-fetales, pero las series publicadas han reportado resultados encontrados en los porcentajes en comparación con embarazadas sanas.⁷⁻¹¹ La información generada sobre este tema en otras regiones del mundo es importante; sin embargo, en México aún es limitada.¹² Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es reportar nuestra experiencia en el desenlace materno-fetal de mujeres con AR en un centro médico nacional de referencia.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes clínicos de las pacientes embarazadas con diagnóstico de AR (de acuerdo a los criterios EULAR/ACR de 2010)¹³ atendidas de manera consecutiva en la Clínica de Embarazo y Enfermedades Reumáticas Autoinmunes del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo comprendido de enero de 2009 a junio de 2014. En general,

^aDepartamento de Reumatología, Hospital de Especialidades

^bDivisión de Investigación, Hospital de Especialidades

^cDirección de Educación e Investigación

^dDepartamento de Perinatología, Hospital de Gineco-Obstetricia 3

^{a,b,c,d}Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

^eUniversidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal

Comunicación con: Miguel A. Saavedra

Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23219

Correo electrónico: miansaavsa@gmail.com

Objetivo: reportar la experiencia en el desenlace materno-fetal de mujeres con artritis reumatoide en un centro médico nacional de referencia.

Métodos: se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes de mujeres embarazadas con artritis reumatoide que fueron atendidas en una clínica de embarazo y enfermedades reumáticas autoinmunes. Se estudió el desenlace materno-fetal considerado como: actividad de la enfermedad, preeclampsia/eclampsia, tasa de nacidos vivos, abortos, óbitos, parto pretérmino, semanas de gestación, peso al nacer, malformaciones congénitas y uso de fármacos antirreumáticos.

Resultados: se incluyeron 73 embarazos en 72 pacientes. Se documentó actividad de la enfermedad

en el 47.2 % de las pacientes durante el embarazo y/o posparto. El 87.7 % de las pacientes recibió algún fármaco antirreumático. Se desarrolló preeclampsia en el 8.2 % de los casos. La tasa de nacidos vivos fue de 98.6 %, con parto pretérmino en el 15.9 % y bajo peso a término en el 17.6 % de los casos. El 77.1 % de los productos nació vía cesárea. La actividad de la enfermedad no se asoció a un mayor porcentaje de complicaciones materno-fetales.

Conclusiones: nuestro estudio mostró que la mayoría de las pacientes no experimenta actividad significativa de la AR durante el embarazo, el desenlace fetal es satisfactorio y la actividad de la enfermedad no influye de manera importante el desenlace obstétrico.

Resumen

las pacientes fueron evaluadas de manera independiente por reumatólogos y un gineco-obstetra cada 4 a 6 semanas a lo largo de la gestación y al menos una vez en el posparto. El protocolo de atención de las pacientes incluyó una evaluación clínica completa, haciendo énfasis en las manifestaciones articulares, así como la determinación de estudios de laboratorio, tales como: biometría hemática completa, creatinina sérica, urea, ácido úrico, AST, ALT, albúmina sérica, eritrosedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide y examen general de orina. Se recogió además la información acerca de los medicamentos que la paciente tomaba antes, durante y posterior al embarazo. El tratamiento indicado a cada paciente era prescrito de acuerdo al criterio del reumatólogo sin un protocolo establecido.

Además de los datos demográficos de las pacientes, se extrajeron del expediente las complicaciones materno-fetales, las cuales fueron consideradas de acuerdo con las siguientes definiciones preestablecidas: aborto espontáneo (pérdida de la gestación antes de la semana 20), óbito (muerte fetal intrauterina después de la semana 20 de gestación), muerte neonatal (nacido vivo fallecido dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina), prematuro (nacido vivo antes de la semana 37 de gestación), producto de bajo peso al nacer a término ($< 2,500$ g en nacido ≥ 37 semanas de gestación [SDG]), malformaciones congénitas (de acuerdo con World Health Organization Classification of Disease (ICD) codes), preeclampsia (hipertensión-presión arterial sistólica > 140 mmHg y/o presión arterial diastólica > 90 mmHg y proteinuria > 300 mg en orina de 24 h después de la semana 20 de gestación), eclampsia (los criterios de preeclampsia más crisis convulsivas) e infecciones maternas. Se consideró que la paciente presentaba enfermedad activa si se había documentado la presencia de artritis en su expediente en más de una articulación y/o había una modificación del tratamiento (inicio o incremento

de la dosis de un fármaco modificador de la enfermedad y/o prednisona).

El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva de las principales variables clínicas y demográficas, así como de cada una de las complicaciones materno-fetales expresadas en medias y desviación estándar o porcentajes. Se utilizó chi cuadrada para comparar las características clínicas por trimestres según tuvieran o no actividad de la AR. Para su análisis, cada embarazo fue considerado como un evento independiente. Una $p \leq 0.05$ se consideró estadísticamente significativa. Todos los datos fueron procesados en un paquete estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados

Se revisaron los expedientes de 85 embarazos de mujeres con AR, de los cuales fueron excluidos 12 en total (5 por pérdida de seguimiento, 4 por diagnóstico de la AR durante el embarazo estudiado y 3 por información insuficiente). Finalmente, se incluyeron para su análisis 73 embarazos en 72 mujeres. Las características demográficas de las pacientes al momento del embarazo estudiado se muestran en el cuadro I. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad en las pacientes fue de 4.8 años, la mayoría eran factor reumatoide positivo y una tercera parte estaban en su primer embarazo.

A lo largo del embarazo, el 87.7 % de las pacientes tomó algún fármaco para el control de la enfermedad; los más frecuentemente usados fueron prednisona en el 60.3 % de los casos (dosis máxima promedio de 8.3 ± 4.1 mg al día), antimaláricos (principalmente cloroquina) en el 72.6 % y sulfasalazina (1-3 g al día) en el 20.5 % de los casos. Además, 2 pacientes recibieron un agente bloqueador del TNF (etanercept o infliximab) durante el embarazo, debido a la gravedad de la actividad de la AR. Dos mujeres recibieron rituximab

Cuadro I Características maternas al momento del embarazo estudiado

Variable	N = 73
Edad (años), promedio (DE)	31.3 ± 4.7
Edad al diagnóstico (años), promedio (DE)	26.4 ± 5.4
Tiempo de evolución de la AR (años) promedio (DE)	4.8 ± 4.2
Número de embarazos previos, mediana (rango)	1 (0-5)
Primer embarazo (%)	34.7
Factor reumatoide positivo (%)	77.6

DE = desviación estándar

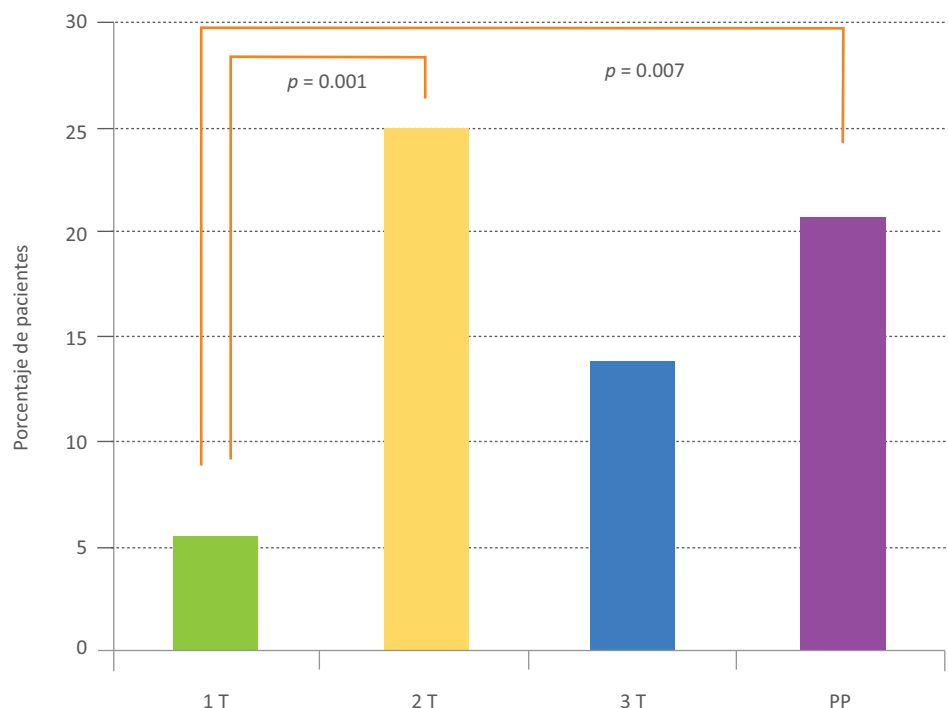
dentro de los 12 meses precedentes a la concepción.

En el 42.5 % de los casos se presentó alguna complicación materno-fetal. En el 8.2 % de los embarazos se desarrolló preeclampsia. Cinco mujeres tuvieron ruptura prematura de membranas. Una paciente presentó desprendimiento de placenta y a otra se le realizó histerectomía por sangrado uterino incontrolable. No observamos infecciones maternas graves. El 47.2 % de las pacientes presentó actividad de la enfermedad en al menos un trimestre de la gestación o en el posparto. Esta actividad fue más frecuentemente observada en el segundo trimestre de la gestación y en el periodo posparto en comparación con el primer trimestre con una diferencia estadísticamente significativa (figura 1). En el 32.8 % de las pacientes esta actividad de la AR se observó a lo largo del embarazo. La comparación de los embarazos afectados o no por actividad de la AR no mostró diferencias en la frecuencia de las complicaciones materno-fetales (datos

no mostrados). De manera esperada, las pacientes con actividad de la enfermedad tomaron más frecuentemente prednisona (71.4 frente al 51.4 %, $p = 0.01$), a una mayor dosis promedio (10.2 ± 5.1 mg frente a 6.9 ± 2.5 mg, $p = 0.01$) o sulfasalazina (37.1 frente a 5.4 %, $p = 0.01$) durante el embarazo para el control de la AR en comparación con aquellas pacientes que no desarrollaron actividad.

Los principales desenlaces fetales se muestran en el cuadro II. Hubo dos embarazos gemelares cuyos productos nacieron vivos pero que no se incluyeron en la descripción de las medidas antropométricas. La tasa de nacidos vivos fue casi del 100 % y no se presentaron abortos o muertes neonatales. El parto pretérmino fue observado en el 15.9 % de los casos y el 77.1 % de los nacimientos fueron vía cesárea. En 7 casos se documentó distrés fetal. Un producto desarrolló bloqueo cardíaco congénito en una madre con anticuerpos anti-Ro positivos y otro producto nació con pie equino varo.

Figura 1 Porcentaje de pacientes con evidencia de actividad de la enfermedad por trimestre (1T, 2T, 3T) de la gestación y posparto (PP)



Discusión

Nuestros resultados muestran que una alta proporción de pacientes permanecen libres de síntomas de la AR durante el embarazo. Además, en aquellas pacientes que presentaron actividad de la enfermedad durante algún momento de la gestación, no hubo un mayor porcentaje de complicaciones materno-fetales ya que se observó una alta tasa de nacidos vivos a término con peso adecuado al nacer. No obstante, la mayoría de las pacientes recibieron algún tratamiento para el control de la AR.

Desde los primeros reportes la AR se ha asociado con mejoría de los síntomas durante el embarazo.³ Nuestro estudio mostró que casi el 70 % de las mujeres no tuvieron actividad clínica significativa en este periodo. Cabe mencionar que la mayoría de las pacientes recibieron algún tratamiento para el control de la enfermedad, incluyendo dosis bajas de prednisona en el 60 % de ellas, lo que pudo ayudar al control de la actividad articular inflamatoria. También como ha sido reportado previamente,³ un porcentaje de las pacientes experimentaron recaída de los síntomas en el periodo posparto. Sin embargo, el tiempo de seguimiento posterior de las pacientes no fue el mismo en todas, lo que puede explicar que la proporción de recaída observada en el posparto no haya sido tan elevada como en otras series publicadas.^{4,6}

Pese a la buena evolución clínica de las pacientes, un tercio de ellas mostró algún grado de actividad de la enfermedad durante el embarazo. El mayor porcentaje de pacientes con actividad articular fue en el segundo trimestre y en el posparto. La mejoría de los síntomas en el tercer trimestre en la mayoría de las pacientes ha sido bien documentado en otras poblaciones.⁶ Estudios recientes han reportado que la mejoría de la AR durante el embarazo es quizá menor en comparación con las series iniciales, sobre todo cuando se

usan métodos más objetivos para evaluar la actividad de la enfermedad.¹⁴ Por otro lado, la baja proporción de nuestras pacientes con actividad de la enfermedad en el primer trimestre puede ser consecuencia del buen estado clínico previo a la concepción, mismo que no pudimos documentar en todos los casos. Más aún, el porcentaje de reactivación posparto pudo haber sido influido por el uso de medicamentos en las pacientes. Se ha sugerido que el estado de actividad previa al embarazo o la negatividad a factor reumatoide o anticuerpos contra proteínas citrulinadas predicen una buena evolución clínica a lo largo de la gestación.^{6,15} La explicación de este comportamiento clínico de la enfermedad en este periodo parece obedecer múltiples factores hormonales e inmunológicos no completamente dilucidados y que han sido objeto de varias revisiones y no serán discutidos aquí.¹⁶⁻²¹

El uso de los fármacos antirreumáticos en mujeres embarazadas es un tema de particular importancia debido al potencial teratogénico de los mismos, o al desarrollo de complicaciones a largo plazo que no están completamente caracterizadas.²² Casi el 90 % de nuestras pacientes recibieron algún fármaco antirreumático para el control de la enfermedad, como antiinflamatorios, sulfasalazina y prednisona. Más aún, en algunas de nuestras pacientes se requirió del uso de dosis > 20 mg de prednisona al día o de agentes bloqueadores del TNF, en especial en la única paciente incluida con dos embarazos en la presente serie. En el primero ellos la paciente permaneció en remisión de la enfermedad, pero en el segundo desarrolló actividad grave de la misma a lo largo de todo el embarazo, lo que ameritó el uso de hasta 25 mg de prednisona e infliximab a partir del segundo trimestre de la gestación. Pese a ello, la paciente tuvo dos bebés a término sin complicaciones. El uso de antiinflamatorios y sulfasalazina es seguro durante el embarazo, lo mismo que la prednisona, que aunque han sido asociados a com-

Cuadro II Desenlace fetal

Variable	N = 73
Nacidos vivos (%)	98.6
Óbito (%)	1.4
Prematuro (%)	15.9
Semanas de gestación, promedio (± DE) *	37.6 ± 2.1
Peso al nacer (g), promedio (± DE) *	2.780 ± 522
Bajo peso (< 2,500 g) a término (%) *	17.6
Apgar 1, promedio (± DE) *	7.7 ± 0.9
Apgar 2, promedio (± DE) *	8.8 ± 0.4

*n = 70, se excluyeron dos embarazos gemelares y un óbito

DE = desviación estándar

plicaciones como parto pretérmino y restricción del crecimiento intrauterino, parece ser dependiente de la dosis administrada.⁸ Por otro lado, existe información creciente de que el uso de agentes biológicos no se asocia con mayores complicaciones materno-fetales, aunque la recomendación actual es administrarlos solo si los beneficios superan claramente a los riesgos.^{22, 23}

El desenlace fetal en nuestra serie se puede considerar satisfactorio, ya que hubo una alta tasa de éxito en los nacidos vivos, la mayoría a término y con buen peso al nacer. Nuestros resultados son consistentes con lo observado por algunos autores²⁴⁻²⁶ pero no por otros.⁷⁻¹¹ Diversos estudios han reportado un mayor riesgo de parto prematuro, de bajo peso al nacer, de malformaciones congénitas y de nacimientos vía cesárea en comparación a la población general.⁷⁻¹¹ Algunos factores asociados a la presencia de estas complicaciones incluyen la actividad de la AR y el uso de prednisona.⁸ Sin embargo, con nuestros resultados no pudimos corroborar estas observaciones ya que el desenlace fetal fue similar en mujeres con y sin actividad de la enfermedad, además no pudimos encontrar asociación con el uso de prednisona. Distintos diseños metodológicos pueden explicar la diferencia en los resultados.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La naturaleza retrospectiva y sin un grupo control de nuestro estudio no permite analizar todas las variables que pueden influir en el desenlace materno-fetal. No

pudimos conocer el estado clínico de la enfermedad previa a la concepción ni la historia del uso de fármacos antirreumáticos antes del embarazo y la probable exposición durante el primer trimestre en todas las pacientes. Por otro lado, la valoración de nuestras pacientes no fue con un método objetivo para tal efecto aunque se debe de tomar en cuenta que al utilizar el DAS28 se sugiere sea el DAS28 PCR y sin el componente global de salud para la evaluación del estado clínico de actividad de la enfermedad¹⁴ y por lo tanto no pudimos establecer el grado de actividad de la enfermedad. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento la presente representa la serie más grande de mujeres embarazadas con AR publicada en nuestro país.

En conclusión, nuestro estudio mostró que dos terceras partes de las pacientes no experimentan actividad significativa de la AR durante el embarazo, que el desenlace fetal es satisfactorio y que la actividad de la enfermedad no parece influenciar de manera importante el desenlace obstétrico. El manejo multidisciplinario en este grupo de pacientes lleva a un buen pronóstico materno-fetal.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Mody GM, Cardiel MH. Challenges in the management of rheumatoid arthritis in developing countries. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:621-41.
- Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R26.
- Golding A, Haque U, Giles J. Rheumatoid arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin N Am*. 2007;33:319-43.
- Barett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. 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*. 1999;42:1219-27.
- de Man YA, Hazes JMW, van de Geijn FE, Krommenhoek C, Dolhain RJ. Measuring disease activity and functionality during pregnancy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2007;57:716-22.
- de Man YA, Dolhain RJE, van de Geijn FE, Willemssen SP, Hazes JMW. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a Nationwide Prospective Study. *Arthritis Care Res*. 2008;59:1241-8.
- Reed SD, Volla TA, Svec MA. Pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis in Washington State. *Matern Child Health J*. 2006;10:361-10.
- de Man YA, Hazes JM, van der Heide H, Willemssen SP, de 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;60:3196-206.
- 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;69:715-7.
- Wallenius M, Salvesen KÅ, Daltveit AK, Skomsvoll JF. Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93:302-7.
- Langen ES, Chakravarty EF, Liaquat M, El-Sayed YY, Druzin ML. High rate of preterm birth in pregnancies complicated by rheumatoid arthritis. *Am J Perinatol*. 2014;31:9-14.
- Álvarez-Nemegyei J, Cervantes-Díaz MT, Ávila-Zapata F, Marín-Ordoñez J. Desenlace obstétrico antes y después del inicio de la artritis reumatoide. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49:599-604.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis

- classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69: 1580-8.
14. de Man YA, Dolhain RJ, Hazes JM. Disease activity or remission of rheumatoid arthritis before, during and following pregnancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:329-33.
 15. de Man YA, Bakker-Jonges LE, Goorbergh CM, Tillemans SP, Hooijkaas H, Hazes JM, et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:420-3.
 16. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Khajuria V, Kumar A. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Indian J Med Sci.* 2006;60:334-44.
 17. Vázquez-Del Mercado M, Martín-Márquez BT, Petri MH, Martínez-García EA, Muñoz-Valle JF. Molecular mechanisms in normal pregnancy and rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:707-12.
 18. Ostensen M, Villiger PM. The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. *Semin Immunopathol.* 2007;29:185-91.
 19. Amin S, Peterson EJ, Reed AM, Mueller DL. Pregnancy and rheumatoid arthritis: insights into the immunology of fetal tolerance and control of autoimmunity. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13:449-55.
 20. Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, Vermeire S, Carbonnel F, Louis E, Masson P, De Keyser F. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50: 1955-68.
 21. Förger F, Vallbracht I, Helmke K, Villiger PM, Ostensen M. Pregnancy mediated improvement of rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly.* 2012;142: w13644.
 22. Ostensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:470-5.
 23. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317:32-8.
 24. Morris WI. Pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1969;9:136-44.
 25. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12:69-72.
 26. Spector TD, Silman AJ. Is poor pregnancy outcome a risk factor in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1990;49:12-4.