

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°109

Artritis reumatoide y Embarazo

Dra. Trinidad Pinochet de la Jara,
Dr. Daniel Martin, Dra. Francesca
Marengo, Dr. Sergio de la Fuente
Universidad de Chile



Introducción

- La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica, **crónica**, autoinmune de etiología desconocida.
- Principal órgano blanco: membrana sinovial.
- Se caracteriza por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico.
- Compromiso es **progresivo**, y conlleva en si un grado de discapacidad en el mediano a largo plazo, por lo que el tratamiento precoz y continuo con **fármacos modificadores de enfermedad** es indispensable.

Epidemiología



- Afecta aproximadamente 1% de la población adulta.
- Predomina en población de sexo femenino (3-8:1)
- Se estima que aproximadamente un 0.07% de las mujeres embarazadas ha sido diagnosticada con artritis reumatoide.

Kishore S, Mittal V, Majithia V. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003-2011(☆). Semin Arthritis Rheum. 2019 Mar 23.

Bermas B. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Uptodate 2019.

Características de enfermedad

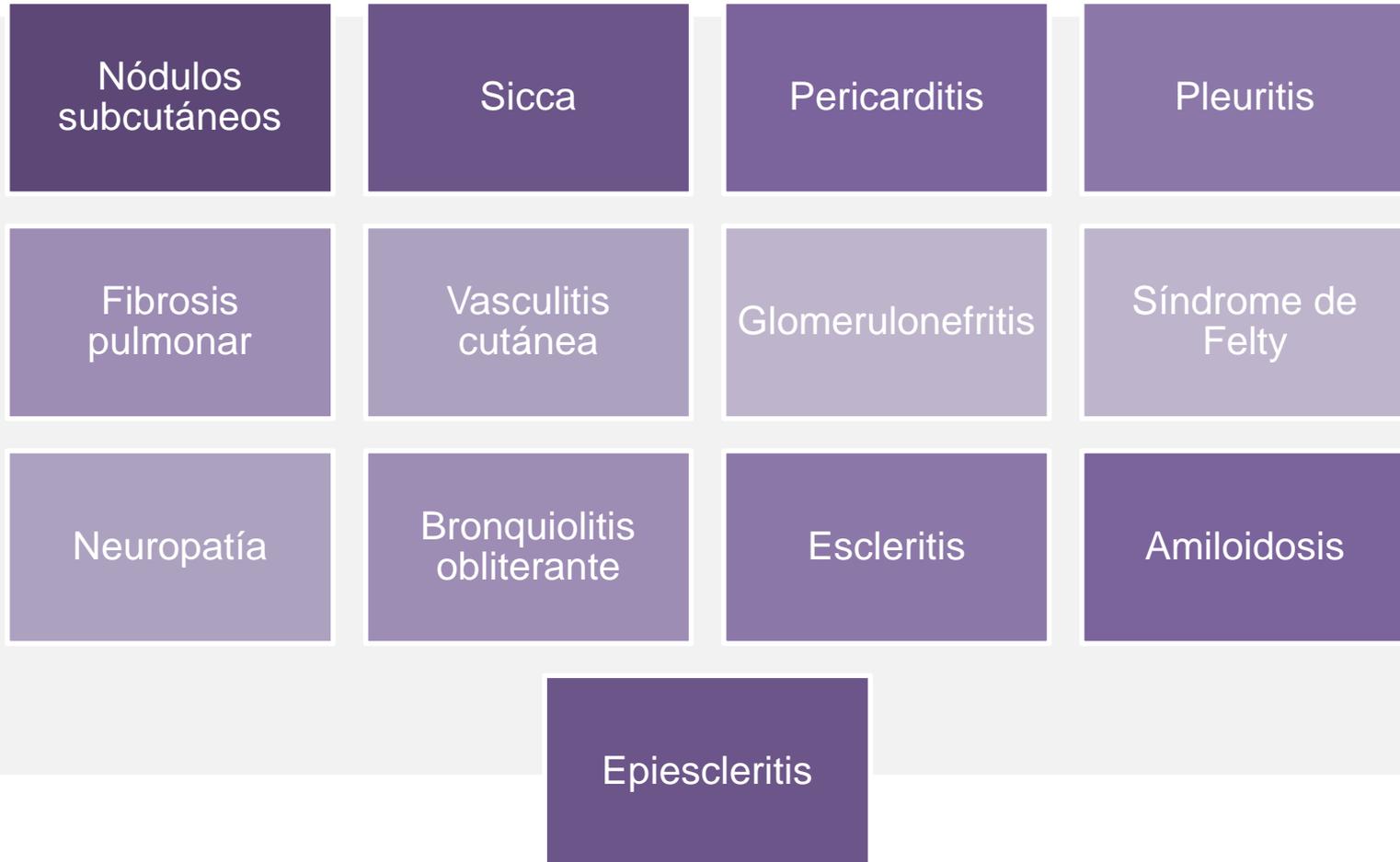


- Cuadro clínico que persiste >6 semanas

Elemento clínico	Sensibilidad %	Especificidad %
Artritis en 3 ó más grupos articulares	63	73
Artritis de las articulaciones de las manos	76	56
Dolor a la compresión de MCFs	48	84
Artritis simétrica	65	63
Dolor a la compresión de articulaciones MTFs	40	84
Nódulos subcutáneos	2	99

- Elevación VHS y/o PCR
- Presencia Factor reumatoideo (en títulos altos) y/o anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico (anti CCP)

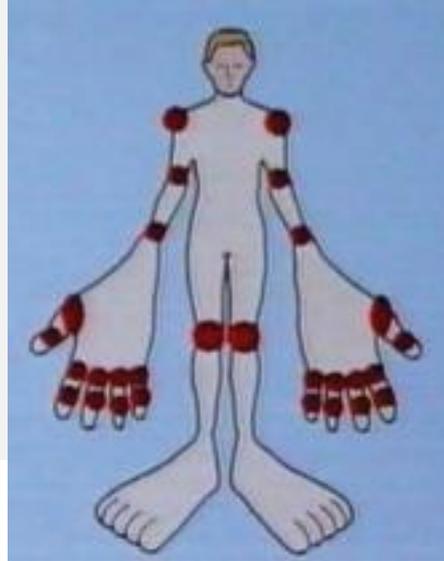
Manifestaciones extra-articulares



Evaluación de actividad: DAS28



- Escala desarrollada para medir actividad en pacientes con AR diagnosticada.
- Mide dolor e inflamación en 28 articulaciones.



DAS28



- Para su aplicación requiere conocer:
 1. El número de articulaciones con **dolor** de las 28 articulaciones medidas
 2. El número de las articulaciones con **inflamación** de las 28 articulaciones medidas
 3. La velocidad de eritrosedimentación o **VSH** del paciente
 4. La valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad **estimados por el propio paciente** en una escala visual.



DAS28

Resultado de **0 a 10**.

- DAS >5.1 \rightarrow alta actividad
- DAS <3.2 \rightarrow baja actividad
- DAS <2.6 \rightarrow remisión



Fertilidad

- Se ha observado pacientes con AR tienen un menor número de hijos.
- Causa poco clara, se cree multifactorial:
 - Consejo médico
 - Elección
 - Uso de fármacos
 - ¿Subfertilidad secundaria a la actividad de la enfermedad?: controversial
 - Enfermedad activa altera eje hipotálamo-hipófisis-gonada
 - Sin diferencias en niveles de AMH con pacientes sanas
 - Paridad y edad al momento del diagnóstico

Kishore S, Mittal V, Majithia V. Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003-2011(☆). Semin Arthritis Rheum. 2019 Mar 23.

Bermas B. Rheumatoid arthritis and pregnancy. Uptodate 2019.



Actividad de AR durante embarazo

- Aproximadamente 50-70% de las mujeres presenta una **mejoría o incluso remisión de la patología durante el embarazo**, que inicia en el primer trimestre y se mantiene durante el resto de la gestación.
- Predictores de actividad:
 - Factor reumatoideo
 - Anticuerpos anti péptido citrulinado
 - Grado de disparidad HLA clase II materno-fetal (a mayor disparidad mayor mejoría)
- Hasta un 90% presenta recaída o brote en los primeros 3 meses de puerperio.

Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis

Hannah Jethwa, Suzanne Lam, Colette Smith, and Ian Giles

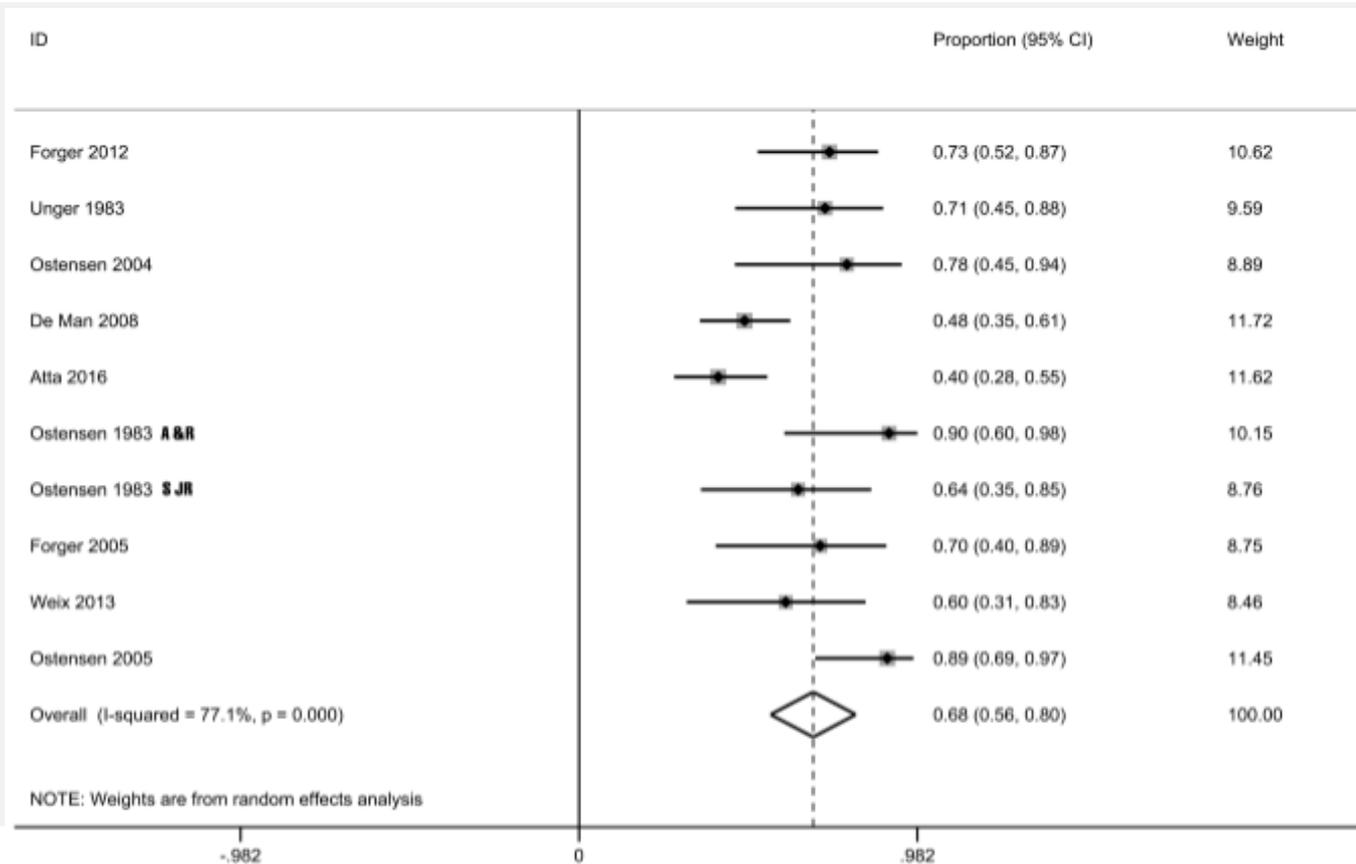


Figure 1. Forest plot of studies reporting the percentage of women experiencing improvement in rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy. Heterogeneity between studies ($I^2 = 77.1\%$; $p < 0.001$) was noted. A&R: *Arthritis and Rheumatology*; SJR: *Scandinavian Journal of Rheumatology*.

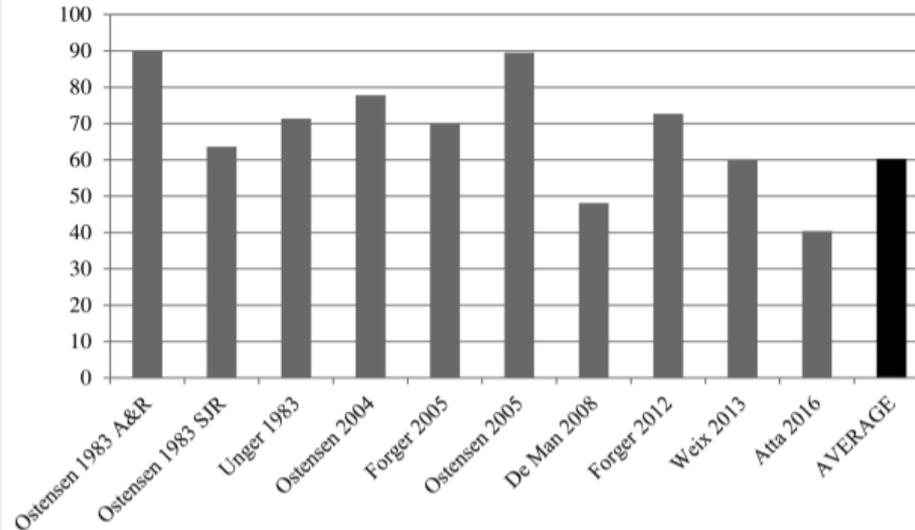


CERPO

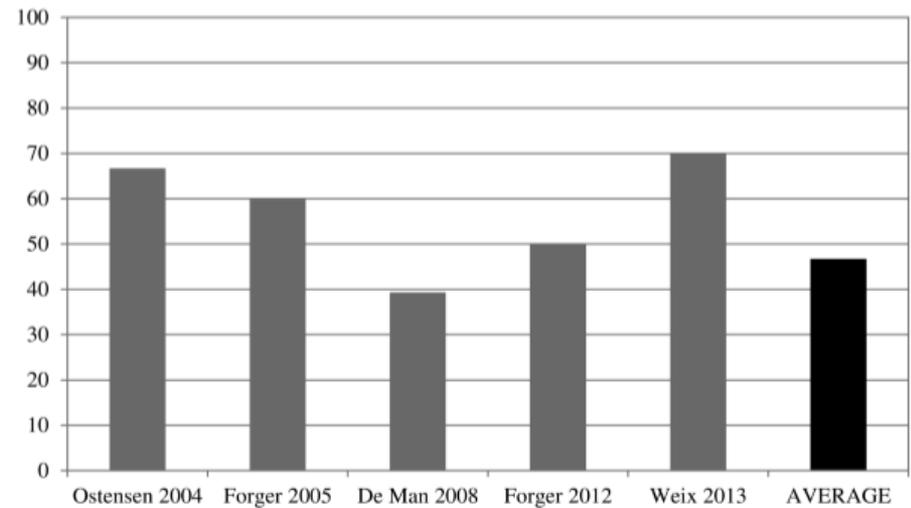
Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis

Hannah Jethwa, Suzanne Lam, Colette Smith, and Ian Giles

% Improved during pregnancy



% Flared postpartum





Actividad de AR durante embarazo

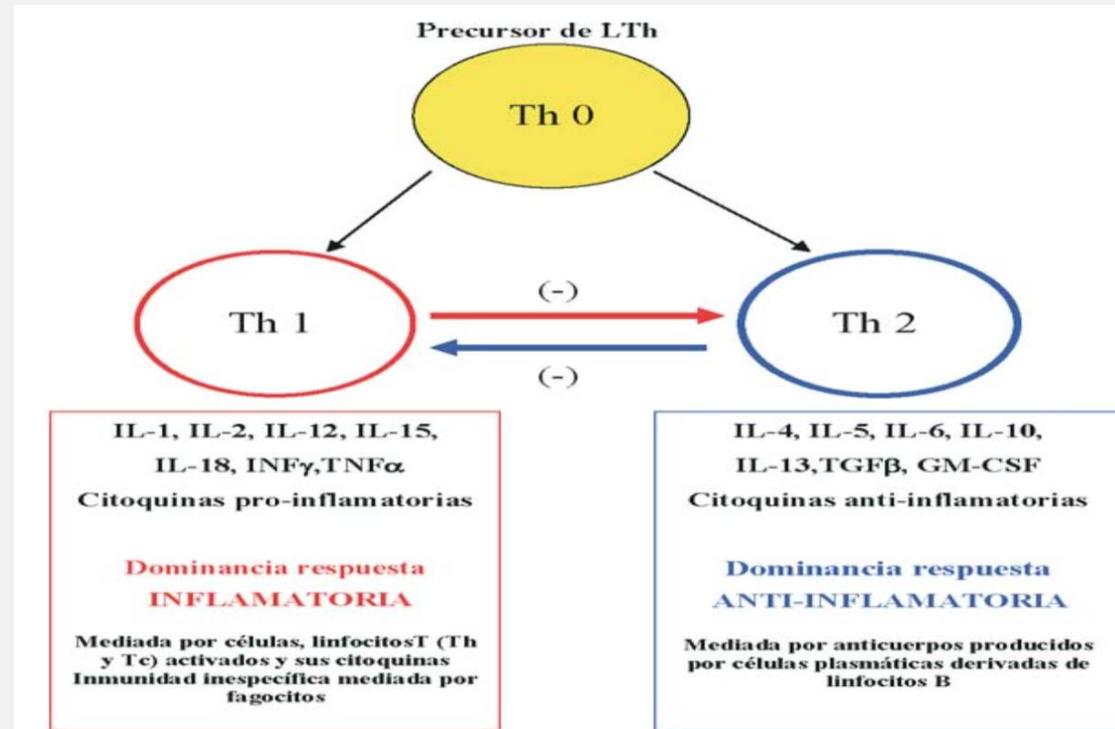
- Causa de la mejoría espontánea de la artritis reumatoide durante el embarazo no se ha dilucidado.
- Se cree existe relación con:
 - Mayores niveles de cortisol circulante
 - Mayor concentración de estrógenos que promueven un ambiente anti-inflamatorio e inmunoregulación
 - Cambio de respuesta inflamatoria Th1 a Th2
 - Proteínas séricas que suprimen actividad linfocítica

Inmunología del embarazo

Embarazo: injerto semi-alogénico

La implantación temprana se caracteriza por un alto nivel de Linfocitos Th1 proinflamatorios y citoquinas proinflamatorias (IL6, IL8, TNF α).

Durante el embarazo, la inmunotolerancia es mediada por Th2. La secreción de citoquinas proinflamatorias serviría para inducir una respuesta Th2.



¿Predictores de actividad?

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Risk factors for flare and treatment of disease flares during pregnancy in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis patients

Stephanie van den Brandt^{1,2}, Astrid Zbinden¹, Dominique Baeten², Peter M. Villiger¹, Monika Østensen¹ and Frauke Förger^{1*}

- Se encontró un 29% de aumento de actividad durante embarazo asociado a:
 - Actividad alta periconcepcional RR 1.82
 - Suspensión de tratamiento (inhibidores TNF) RR 3.33

Objetivos del tratamiento AR



- Disminuir dolor
- Controlar la inflamación articular
- Mejorar la movilidad articular
- Evitar la pérdida de la capacidad funcional
- Evitar la progresión radiológica
- Mejorar la calidad de vida
- Incurrir en un mínimo de efectos adversos
- Prevenir y controlar la comorbilidad
- Reducir la mortalidad

Tratamiento



- Educación
- Actividad física:
 - Previene deterioro muscular
 - Mantiene rangos articulares y flexibilidad
 - Disminuye dolor
- Terapia ocupacional
- Terapias no farmacológicas
- Terapias farmacológicas

Tratamiento: modalidades no farmacológicas



- Acupuntura: no ha demostrado beneficios
- Estimulación eléctrica transcutánea (TENS):
 - Controversial, solo alivio sintomático en corto plazo
 - Podría ser beneficioso
 - Seguro en embarazo
- Termoterapia:
 - Sin evidencia de mejoría objetiva, **solo sintomática.**
 - Baños de parafina podrían ser beneficiosos.
 - Seguro en embarazo

Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ “Artritis Reumatoide”. Santiago: Minsal, 2013.

Coldron et al. ACPWH guidance on the safe use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for musculoskeletal pain during pregnancy (2007).

Contraindications for Use of Therapeutic Laser. Practical Pain Management. Vol 10 (7)

Tratamiento: modalidades no farmacológicas



- Ultrasonido:
 - Potencial acción anti-inflamatoria
 - Escasos estudios, **no ha demostrado beneficios en AR.**
- Terapia con láser de baja intensidad (LLLT):
 - Evidencia controversial
 - Podría reducir **dolor y rigidez** matinal a corto plazo
 - Seguridad en embarazo no se encuentra estudiada. Podría usarse mientras el campo de aplicación esté lejos del feto.

Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ "Artritis Reumatoide". Santiago: Minsal, 2013.

Coldron et al. ACPWH guidance on the safe use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for musculoskeletal pain during pregnancy (2007).

Contraindications for Use of Therapeutic Laser. Practical Pain Management. Vol 10 (7)

Tratamiento farmacológico



Fármacos
modificadores
de enfermedad
(DMARDs)

AINEs

Glucocorticoides

Biológicos

DMARDs



- Fármacos capaces de prevenir o al menos reducir el daño articular producido por la enfermedad
 - Metotrexato
 - Leflunomida
 - Sulfasalazina
 - Hidroxicloroquina
 - Azatioprina
 - Ciclofosfamida
 - Ciclosporina

Hidroxicloroquina



- Agente antimalárico
- Almacenado en tejidos, particularmente hígado: vida media de aproximadamente 8 semanas: exposición fetal inevitable si embarazo no planificado
- Cruza la placenta
- Seguro en el embarazo, no ha demostrado efectos adversos fetales, sin embargo es menos efectivo que otros DMARDs para tratamiento de AR (uso en AR leve)

Sulfasalazina



- Anti-inflamatorio en base a ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)
- Uso permitido en embarazo:
 - No exceder 2gr/día
 - Uso concomitante de ácido fólico (inhibe dihidrofolato reductasa)
- Sin aumento en incidencia de efectos adversos obstétricos.
- No se ha encontrado asociación significativa con malformaciones congénitas.
- Uso en AR leve

Azatioprina



- Inmunosupresor
- Uso recomendado solo en AR severa
- Traspasa la placenta como metabolito **inactivo** (ácido tiúrico) en un 64 a 93%
- No asociado a teratogenicidad
- Asociado a otras complicaciones obstétricas: bajo peso de nacimiento, prematuridad
- No debe exceder 2 mg/kg/día

Ciclosporina



- Inmunosupresor
- Ha demostrado una disminución en el número de articulaciones sensibles, dolor, y mejorar el índice funcional.
- En población embarazada, existen solo reportes de casos de *uso en patología autoinmune*:
 - Sin asociación a teratogénesis
 - Asociación poco clara con parto prematuro y bajo peso nacimiento.
 - No es posible diferenciar efecto del medicamento de los de la enfermedad autoinmune.

Fármacos contraindicados en embarazo



- Ciclofosfamida:
 - Incluso en población no embarazada relación beneficio/riesgo limitada. Uso para complicaciones extra óseas de AR.
 - Teratogénico
- Metotrexato:
 - Embriotóxico
 - Asociado a teratogénesis y aborto
 - Se almacena en tejidos maternos por hasta 4 meses
 - Suspender 1 a 3 meses previo a embarazo
- Leflunomida:
 - Embriotéxico, teratogénesis
 - Vm 15 días, pero metabolito Teriflunomida disponible hasta por 2 años
 - **Suspender al menos 2 años previo a concepción**, o eliminar mediante uso de colestiramina hasta concepciones séricas <0.02 mg/dL

Corticoides



- Acciones analgésicas y anti-inflamatorias
- Uso **en monoterapia o en combinación con DMARDs**: beneficios clínicos en cuanto a inflamación articular y capacidad de enlentecer progresión de daño.
- En caso de ser necesarios, se aconseja **la mínima dosis posible** (menos de 10 mg/día de prednisona)
- Dosis superiores a 20 mg/día de prednisona se asocian a complicaciones obstétricas como:
 - Diabetes gestacional
 - Hipertensión arterial
 - Preeclampsia
 - RPM
 - Osteopenia
 - Inmunosupresión



Corticoides

- No fluorados
 - Prednisona, prednisolona, metilprednisolona
 - Cruzan la placenta en bajas concentraciones
 - Uso seguro en dosis bajas
- Fluorados
 - Betametasona, dexametasona
 - Cruzan la placenta en altas concentraciones
 - Uso únicamente para beneficio fetal

AINEs



- **Coadyuvantes** para manejo del dolor e inflamación.
- No alteran curso de enfermedad y **no debe usarse como tratamiento único.**
- Primer trimestre: posible interferencia con implantación y causa de abortos. Evidencia controversial.
- Tercer trimestre: evitar por riesgo de cierre prematuro de ductus arterioso
- Evidencia insuficiente respecto a inhibidores selectivos COX-2: evitar
- Sin asociación a malformaciones congénitas o alteraciones en sobrevida fetal y neonatal.

Biológicos: Inhibidores TNF



- Uso como tratamiento de mantención o control de enfermedad inflamatoria activa.
 - **Infliximab**: Hasta semana 16
 - **Etanercept**: 1er y 2do trimestres
 - **Adalimumab**: 1er y 2do trimestres
 - **Golimumab**: escasa información, se podría mantener 1er y 2do trimestres. Uso de alternativas.
 - **Certolizumab**: Uso posible durante toda la gestación. Cruza la placenta en dosis bajas a indetectables (carece fracción Fc del anticuerpo responsable de transferencia placentaria de Ig)
- Todos podrían extender su uso si los beneficios superan los riesgos en cada caso individual.
- Recién nacidos expuestos in útero no deben recibir vacuna de microorganismo vivo los primeros 6 meses de vida

Otros biológicos



- **Tocilizumab:**
 - Ac monoclonal anti receptor IL-6
 - Escasos estudios de madres expuestas en periodo periconcepcional: sin asociación a malformaciones. ¿Aumento de riesgo parto prematuro?
 - Faltan estudios.
- **Rituximab:**
 - Ac monoclonal anti CD20 (linfocito B)
 - Solo si beneficio materno supera riesgo fetal
 - Se desaconseja en 2do y 3er trimestres por riesgo de inmunosupresión neonatal (linfocitopenia B hasta por 6 meses)
- **Tofacitinib:**
 - Inhibidor JAK-2
 - Seguridad no estudiada en embarazo
 - Suspender

Bermas B. Safety of antiinflammatory and immunosuppressive drugs in rheumatic diseases during pregnancy and lactation. Uptodate 2019.
Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ "Artritis Reumatoide". Santiago: Minsal, 2013.
Hoeltzenbein M, Beck E, Rajwanshi R, Gøttestam Skorpen C, Berber E, Schaefer C, Østensen M. Tocilizumab use in pregnancy: Analysis of a global safety database including data from clinical trials and post-marketing data. Semin Arthritis Rheum. 2016 Oct;46(2):238-45.



ACOG COMMITTEE OPINION

Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation

VOL. 133, NO. 4, APRIL 2019

Table 1. Risk Associated With Immune Modulating Therapies Use During Pregnancy

Class	Teratogenic Risk	Obstetric Complications	Lactation*	Comments [†]
Low Risk				
Glucocorticoids ¹	Low risk	Increased risk of hypertension, preeclampsia, weight gain, hyperglycemia, immunosuppression, gastrointestinal ulceration, preterm PROM, IUGR ²⁻⁴	Compatible	Prednisolone or methylprednisolone converted to inactive forms by 11 β -hydroxysteroid in placenta ¹
Hydroxychloroquine	Low risk ⁵	None	Compatible	Better efficacy than glucocorticoids for maintenance therapy during pregnancy ⁶
Sulfasalazine	Low risk ⁷⁻⁹	None	Compatible	Folic acid supplementation recommended by some experts because sulfasalazine inhibits dihydrofolate reductase ⁷⁻⁹
Azathioprine	Low risk ^{10, 11}	Increased risk of preterm birth and IUGR ¹²⁻¹⁵	Compatible	
Cyclosporine A	Low risk	Increased risk of preterm birth and IUGR ¹⁶	Compatible	Ophthalmic cyclosporine A not detectable in serum, not expected to confer any fetal risk
Low-Risk Emerging Therapies With Developing Evidence				
Tumor necrosis factor- α inhibitors	Low to moderate risk	Not reported	Compatible	Facilitated placenta transfer occurs with nearly all tumor necrosis factor- α inhibitors VACTERL reported in one database ¹⁷ , not confirmed in subsequent observational studies ¹⁸⁻²¹



ACOG COMMITTEE OPINION

Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation

VOL. 133, NO. 4, APRIL 2019

<i>Indeterminate Risk With Little or No Data</i>				
Cyclophosphamide	Possible moderate to high risk during first trimester ²²⁻²⁴	Not reported	Compatible	Use during second and third trimesters has not been associated with adverse pregnancy outcomes ^{25, 26}
Rituximab	Unknown	Not reported	Not studied	Safety data of use during pregnancy are limited although published reports are reassuring ^{27, 28}
Belimumab	Unknown	Unknown	Not studied	Use during pregnancy has not been studied ²⁹
<i>High Risk</i>				
Methotrexate ³⁰⁻³²	High risk	Spontaneous abortion, fetal death	Not compatible	May persist for as long as 4 months in the liver ³³ Pregnancy should be delayed after discontinuation
Mycophenolate ^{34, 35}	High risk	Spontaneous abortion, fetal death	Not studied	Pregnancy should be delayed after discontinuation ³⁶
Leflunomide ³⁷	High risk	Not reported	Not studied	Remains detectable for as long as 2 years after discontinuation Pregnancy should be avoided until serum drug levels drop below 0.02 mg/L on two occasions, 2 weeks apart

ACOG Committee Opinion Number 776. Immune Modulating Therapies in Pregnancy and Lactation. Vol. 133, No. 4, April 2019

Control preconcepcional



- Ajuste de tratamiento. Balance entre control de enfermedad y riesgo de fármacos en uso.
- Idealmente **embarazo planificado**: enfermedad controlada con fármacos compatibles con embarazo.
- Inicio de ácido fólico previo a embarazo.
- Uso de corticoides en la menor dosis posible.
- Pueden mantenerse inhibidores TNA-alfa.

Manejo durante embarazo



- Manejo **escalado**
 - Manejo sintomático mediante AINEs hasta el 3er trimestre.
 - En caso de contraindicación o falla de AINEs: prednisona a la menor dosis posible necesaria para control
 - Falla de AINEs/prednisona: Azatioprina, Hidroxicloroquina, Sulfasalazina
- TNF alfa pueden ser usados como terapia de mantención o control de enfermedad activa.

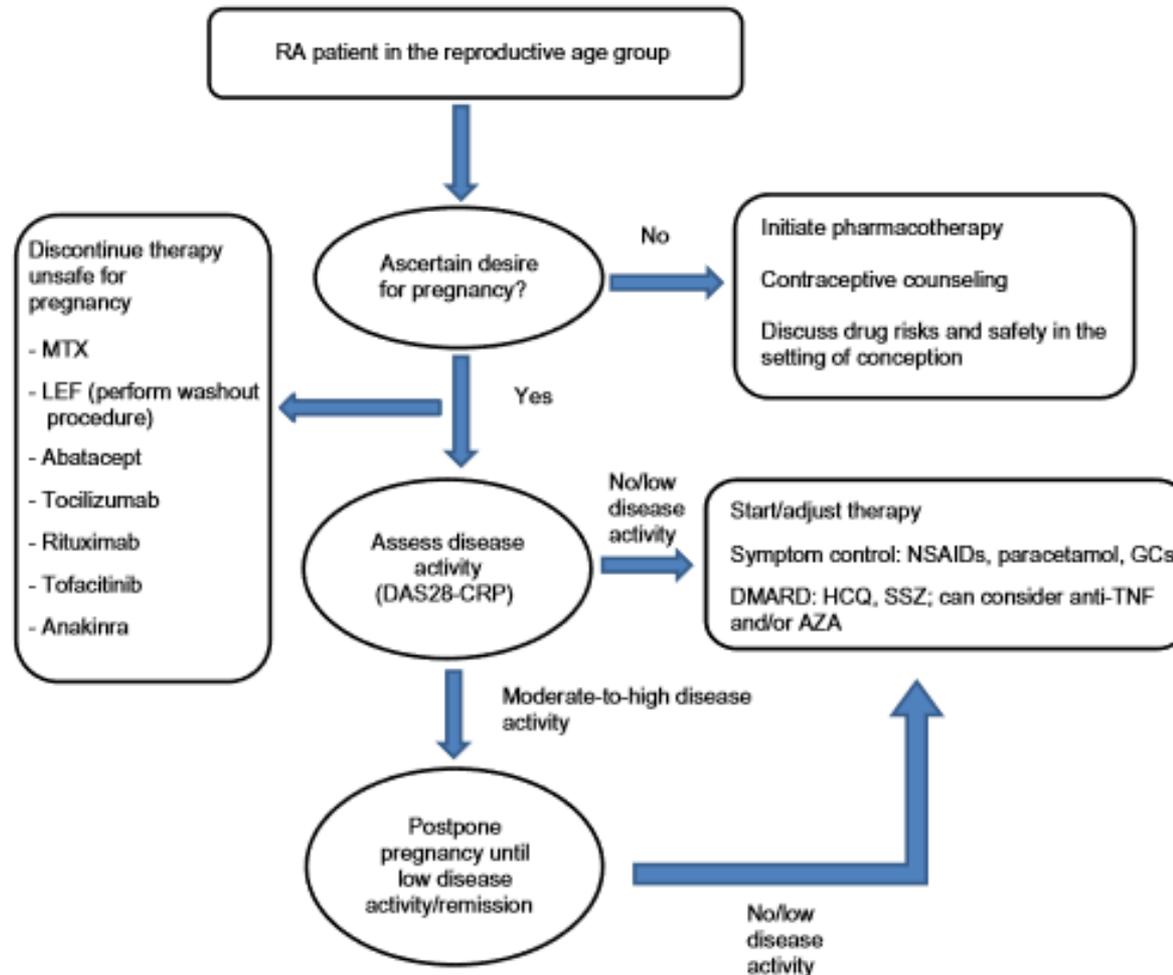


Figure 1 Approach to management of patient with RA in reproductive age group.

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; MTX, methotrexate; LEF, leflunomide; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; GCs, glucocorticoids; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; HCQ, hydroxychloroquine; SSZ, sulfasalazine; TNF, tumor necrosis factor; AZA, azathioprine.

Resultado obstétrico



- Pacientes con AR con mayor nivel de actividad durante embarazo o uso de corticoides podrían tener mayor riesgo de:
 - RCIU
 - Parto prematuro
- Sin asociación a aborto, muerte fetal u otras complicaciones fetales.

Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003–2011[☆]



Shweta Kishore^a, Varun Mittal^b, Vikas Majithia^c

- Estudio descriptivo
- 42 millones de pacientes. 31439 pacientes con AR
- Edad materna promedio superior en grupo AR (30.5 versus 27)
- Sin diferencias en mortalidad materna y hemorragia postparto
- AR asociado a mayor:
 - Síndrome hipertensivo (preeclampsia – eclampsia) (13.5% vs 8.9%; OR 1.16)
 - **Parto prematuro (10.2% vs 6.6%; OS 1.46)**
 - **RPM (5.4% vs 3.4%; OR 1.5)**
 - Hemorragia anteparto (3% vs 2%; OR 1.23)
 - RCIU (3.5% vs 1.8%; OR 1.17)
 - Duración de hospitalización (3.4 días vs 2.68 días)
 - Cesárea

Original Article

Factors associated with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis

Chelsey J. F. Smith , Frauke Förger, Gretchen Bandoli, Christina D. Chambers

First published: 21 August 2018 | <https://doi.org/10.1002/acr.23730> | Cited by: 2

- Cohorte prospectiva 2004-2017
- Pacientes embarazadas sanas (564) y con diagnóstico de artritis reumatoide (657) o artritis juvenil (170) enroladas antes de las 19 semanas.
- Pacientes con AR y AJ presentaron mayor riesgo de parto prematuro (RR 2.09 y 1.81)
- **AR activa al inicio del estudio y en cualquier etapa del embarazo se asoció a mayor riesgo de parto prematuro (aRR 1.58 y 1.52)**
- **Uso de corticoides en cualquier trimestre se asoció mayor riesgo de parto prematuro, independiente de actividad de enfermedad.**
- **No se encontró una asociación con el uso de DMARDs o medicamentos biológicos.**

Table 4. Association of medications with preterm delivery among women with rheumatoid arthritis (RA) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) in OTIS cohort 2004-2017 (n = 827) by trimester of use

	RA N = 657		JIA N = 170	
	Number of events, n (%)	ADJUSTED RISK RATIO (95% CI)*	Number of events, n (%)	ADJUSTED RISK RATIO (95% CI)*
Biologic use				
1T	402 (61.2)	0.93 (0.66-1.32)	119 (70.0)	0.93 (0.36-2.44)
2T	269 (40.9)	1.10 (0.77-1.56)	85 (50.0)	0.43 (0.17-1.05)
3T ^b	242 (37.0)	1.20 (0.84-1.73)	76 (44.7)	0.58 (0.25-1.35)
DMARDs				
1T	207 (31.5)	0.79 (0.54-1.17)	35 (20.6)	1.09 (0.46-2.59)
2T	141 (21.5)	0.79 (0.49-1.29)	24 (14.1)	0.91 (0.30-2.75)
3T ^b	133 (20.3)	0.94 (0.59-1.49)	23 (13.5)	1.56 (0.57-4.25)
NSAIDs				
1T	161 (24.5)	1.10 (0.73-1.65)	45 (26.5)	2.31 (1.04-5.14)
2T	76 (11.6)	0.94 (0.53-1.66)	25 (14.7)	1.31 (0.50-3.47)
3T ^b	48 (7.3)	0.91 (0.44-1.91)	16 (9.4)	1.85 (0.63-5.39)
Corticosteroids				
1T	270 (41.1)	1.96 (1.36-2.83)	65 (38.2)	3.37 (1.53-7.43)
2T	280 (42.6)	1.86 (1.27-2.73)	73 (42.9)	4.64 (1.98-10.84)
3T ^b	269 (41.1)	2.13 (1.46-3.11)	73 (42.9)	4.90 (2.02-11.89)

*Multivariable adjusted risk ratio computed using Poisson regression with robust errors for: Maternal age, Race (white), SES (high), Pre-pregnancy BMI, Smoking, Parity.

Fetal Growth and Preterm Birth in Children Exposed to Maternal or Paternal Rheumatoid Arthritis

A Nationwide Cohort Study

Ane L. Rom,¹ Chun S. Wu,² Jørn Olsen,³ Hanne Kjærgaard,[†] Damini Jawaheer,⁴
Merete L. Hetland,⁵ Mogens Vestergaard,² and Lina S. Mørch¹

Arthritis
&**R**heumatology

AN OFFICIAL JOURNAL OF
THE AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals



- Cohorte retrospectiva 1977-2008
- 1.917.723 niños. 13556 expuestos a AR materna.
- Similares resultados en talla, circunferencia craneana y circunferencia abdominal.
- Peso de nacimiento 87 gr menor.
- Peso de placenta 14 gr menor.

Fetal Growth and Preterm Birth in Children Exposed to Maternal or Paternal Rheumatoid Arthritis

A Nationwide Cohort Study

Ane L. Rom,¹ Chun S. Wu,² Jørn Olsen,³ Hanne Kjærgaard,[†] Damini Jawaheer,⁴ Merete L. Hetland,⁵ Mogens Vestergaard,² and Lina S. Mørch¹



Arthritis
&**R**heumatology

AN OFFICIAL JOURNAL OF
THE AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Table 2

Mean differences (MD) (crude and adjusted) in indicators of fetal growth in children exposed to maternal RA^{*}

	Crude			Adjusted (1977–2008) [‡]			Additionally adjusted (1997–2008) [§]		
	Exposed (n)	N	MD	N	MD	(95 % CI)	N	MD	(95 % CI)
Birth weight, gram	2,087	1,906,634	-53.69	1,860,898	-87.04	(-111.23; -62.84)	703,747	-79.99	(-110.07; -49.92)
Birth length, cm	2,069	1,888,592	-0.26	1,843,369	-0.38	(-0.49; -0.26)	698,650	-0.35	(-0.49; -0.21)
Head circ., cm [†]	1,331	727,895	-0.13	715,535	-0.13	(-0.23; -0.03)	689,533	-0.13	(-0.22; -0.03)
Abdominal circ., cm [†]	1,287	708,582	-0.19	696,638	-0.20	(-0.32; -0.07)	672,981	-0.20	(-0.33; -0.07)
Ponderal Index, g/cm ³	2,069	1,888,223	-0.005	1,843,009	-0.014	(-0.026; -0.002)	698,532	-0.017	(-0.034; 0.011)
Placenta weight, gram [†]	1,329	721, 877	-11.73	709,578	-13.45	(-21.46; -5.43)	684,398	-13.65	(-21.79; -5.51)

^{*} CI, confidence interval; *circ.*, circumference

[†] 1997–2008

[‡] adjusted for maternal age, maternal education, parity, paternal RA and birth year

[§] additionally adjusted for mothers country of origin and maternal smoking

Rom AL, Wu CS, Olsen J, Kjærgaard H, Jawaheer D, Hetland ML, Vestergaard M, Mørch LS. Fetal growth and preterm birth in children exposed to maternal or paternal rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Dec;66(12):3265-73.

Fetal Growth and Preterm Birth in Children Exposed to Maternal or Paternal Rheumatoid Arthritis

A Nationwide Cohort Study

Ane L. Rom,¹ Chun S. Wu,² Jørn Olsen,³ Hanne Kjærgaard,[†] Damini Jawaheer,⁴
Merete L. Hetland,⁵ Mogens Vestergaard,² and Lina S. Mørch¹



Arthritis
&**R**heumatology

AN OFFICIAL JOURNAL OF
THE AMERICAN COLLEGE OF
RHEUMATOLOGY

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Table 6

Adjusted mean differences (MD) in indicators of fetal growth in children exposed to maternal RA additionally adjusted for gestational age (GA)*

	Adjusted (1977–2008) [‡]		Additionally adjusted (1997–2008) [§]	
	MD	(95 % CI)	MD	(95 % CI)
Birth weight, gram	-44.97	(-65.05; -24.89)	-38.46	(-63.39; -13.52)
Birth length, cm	-0.174	(-0.27; -0.08)	-0.148	(-0.27; -0.03)
Head circ., cm [‡]	-0.04	(-0.13; 0.05)	-0.04	(-0.13; 0.05)
Abdominal circ., cm [‡]	-0.07	(-0.19; 0.04)	-0.08	(-0.20; 0.04)
Ponderal Index, g/cm ³	-0.008	(-0.02; 0.004)	-0.01	(-0.03; 0.006)
Placenta, gram [‡]	-9.05	(-16.8; -1.3)	-9.19	(-17.09; -1.3)

* CI, confidence interval, *circ.*, circumference

[‡] 1997–2008

[‡] adjusted for maternal age, maternal education, parity, paternal RA, birth year and gestational age

[§] additionally adjusted for mothers country of origin and maternal smoking

Gracias

