

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

COMPLICACIONES PERINATALES DE GESTANTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Serie transversal de casos realizada en la clínica de alto riesgo de la consulta externa en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Pamplona, septiembre - octubre 2019

Alesky Merary Cárcamo Morales

Médica y Cirujana

Guatemala, septiembre 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que la estudiante:

1. ALESKY MERARY CÁRCAMO MORALES 200922769 2343763090101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de tesis titulada:

**“COMPLICACIONES PERINATALES DE GESTANTES
CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES
BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR”**

Serie transversal de casos realizada en la Clínica de Alto Riesgo
de la Consulta Externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social – IGSS – 2019

Trabajo asesorado por el Dr. Guilber Alexander García Rodas y, revisado por el Dr. César Oswaldo García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de septiembre del año dos mil veintidós


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. ALESKY MERARY CÁRCAMO MORALES 200922769 2343763090101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de tesis, titulada:

**“COMPLICACIONES PERINATALES DE GESTANTES
CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES
BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR”**

Serie transversal de casos realizada en la Clínica de Alto Riesgo
de la Consulta Externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social – IGSS – 2019

La cuál ha sido revisada y aprobada por el **Dr. César Oswaldo García García**, profesor de la COTRAG y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de septiembre del año dos mil veintidós.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



Guatemala, 16 de septiembre del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. ALESKY MERARY CÁRCAMO MORALES



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**“COMPLICACIONES PERINATALES DE GESTANTES
CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES
BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR”**

Serie transversal de casos realizada en la Clínica de Alto Riesgo de la Consulta Externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social – IGSS – 2019

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor:

Dr. Guilber Alexander García Rodas

Dr. Guilber Alexander García Rodas
MSc. Ginecología y Obstetricia
Colegiado 15,655

Revisor:

Dr. César Oswaldo García García
Registro de personal: 970248



Dr. César O. García G.
Magister en Reumatología
Colegiado 5950



RESPONSABILIDAD DEL TRABAJO **DE GRADUACIÓN**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación.

Su aprobación en ningún momento o de manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación - COTRAG-, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala -USAC-.

Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes involucradas.

AGRADECIMIENTOS

A nuestra alma máter:

Universidad de San Carlos de Guatemala, por permitirme alcanzar la educación superior y formar parte de ella.

Facultad de Ciencias Médicas, por otorgarme los conocimientos necesarios para mi formación profesional.

Al Hospital de Ginecología y Obstetricia

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Pamplona, por haberme permitido realizar mi investigación.

A mi revisor

Doctor Cesar Oswaldo García García

A mi asesor

Doctor Guilber Alexander García Rodas

DEDICATORIA

A Dios

A mi madre por esa fuerza y fe quebrantable que la hizo confiar en que lo lograría a pesar de mis atrasos y desaciertos, que cada lágrima derramada al sufrir junto a mí las derrotas y cansancios las ve plasmadas hoy en este logro. Por darme la vida, la oportunidad y el honor de estudiar esta carrera, sin él no lo podría haber logrado.

A mi padre, aunque ya no le pude mostrar y verlo disfrutar con sus hermosos ojos verdes este triunfo sé que él se fue sabiendo que lo lograría, pues siempre fue mi héroe.

Chelita y Mamatita ya no están conmigo, pero forjaron con esfuerzo y amor las bases para convertirme en una mujer de bien, que marcara la diferencia y no me hiciera falta nada.

A mis hermanos Jennyffer y Daniel, confidentes y mentores que con su disciplina y tenacidad me demostraron que todo se puede lograr.

A mis tíos a mis tíos que más que tíos son mis hermanos y en especial a Normi, mi referente de excelencia y lucha, mi nuevo ángel que con su ejemplo demostró que no hay peor lucha que la que no se hace.

A mis amigas y amigos Mery, Andrea, Yessi, Sanca y Sobe, que me han acompañado en este viaje y han llorado y reído junto a mí, y en especial a Javier, por haberme prestado su hombro para llorar en cada crisis y frustración en las veces que ni yo me comprendía, y a Jerson Bonilla, por sus detalladas y valiosas tutorías aun así fueran en la madrugada. A mi padrino que con paciencia y aprecio siempre estuvo atento a mis dudas.

A la tricentenaria Universidad de San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas, por ser mi casa de estudios todos estos años y ser parte de este proceso.

Alesky Merary Cárcamo Morales

RESUMEN

OBJETIVO: Describir las complicaciones perinatales de gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor, que consultaron a la clínica de alto riesgo del IGSS Pamplona, durante los meses de septiembre - octubre de 2019. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Serie transversal de casos, realizada en 47 gestantes a través de la revisión de expedientes clínicos y entrevista a las pacientes; se utilizó estadística descriptiva: para variables categóricas, frecuencias y porcentajes; para variables numéricas, medidas de tendencia central y de dispersión. **RESULTADOS:** La edad media fue de 31 años (± 6.6 DE). Grupo etario más frecuente fue de 30 a 39 años (70.2%), trimestre con mayores complicaciones fue el segundo (55.3%); la etnia fue no indígena (100%). El síndrome antifosfolípido (SAF) fue la enfermedad de mayor porcentaje (57.4%). Preeclampsia, complicación materna más frecuente (21.28%). La prematuridad como complicación neonatal en el (23.40%). Desenlace con mayor frecuencia fue la cesárea en (31.91%). **CONCLUSIONES:** Las complicaciones perinatales de las gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor fueron: preeclampsia en la madre (segundo trimestre) y prematuridad en el neonato. El SAF fue la condición de mayor ocurrencia. Las pacientes deben recibir información y seguimiento adecuado, estos deben realizarse periódicamente, especialmente en el segundo trimestre del embarazo.

Palabras clave: Embarazo, Perinatal, Complicaciones, Alto riesgo, Reumatología, Inmunosupresores.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO REFERENCIAL	3
2.1 Marco de antecedentes	3
2.2.1 Enfermedades reumatológicas autoinmunes en el embarazo	7
2.2.2 Tratamiento antirreumático	12
2.2.3 Tratamiento modificador de la enfermedad (FARMEs)	12
2.2.4 Terapia no biológica de la enfermedad autoinmunitaria	12
2.2.5 Heparinas de bajo peso molecular	17
2.2.6 Antiagregantes plaquetarios, enfermedad autoinmunitaria	18
2.2.7 Esteroides, enfermedad autoinmunitaria	19
2.2.8 Asesoramiento preconcepcional	20
2.2.9 Adherencia al tratamiento	23
2.3.10 Marco institucional	23
3. OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo general	25
3.2 Objetivos específicos	25
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	26
4.1 Enfoque y diseño de la investigación	26
4.2 Unidad de análisis y de información	26
4.3 Población y muestra	26
4.4 Definición de caso	26
4.5 Operacionalización de las variables	27
4.6. Técnica, procesos e instrumento de recolección de datos	31
4.7 Aspectos éticos de la investigación	33
5. RESULTADOS	36

6. DISCUSIÓN	40
7. CONCLUSIONES	43
8. RECOMENDACIONES	45
9. APORTES	47
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
11. ANEXOS.....	54

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes en el embarazo están asociadas a diversas complicaciones materno-fetales, dentro de las patologías más reconocidas que aquejan a las embarazadas están: el Síndrome Anti fosfolípido (SAF), Artritis Reumatoide (AR) y Lupus Eritematoso Sistémico (LES).¹ Los embarazos en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes son frecuentes, este hecho se observa por la prevalencia de estas enfermedades en mujeres en edad fértil.²

El efecto del embarazo varía de acuerdo con la enfermedad, en algunos casos tiende a exacerbar la patología de base como es el caso del SAF y LES. Siendo el SAF una afección caracterizada por producir un estado hipercoagulable mediado por anticuerpos, éste puede ser primario o secundario a enfermedad reumatológica o neoplásica.²

Existen los criterios de Sapporo revisados en 2006 para establecer el diagnóstico; estos criterios incluyen datos clínicos y de laboratorio. El LES es otra enfermedad crónica autoinmune que puede exacerbarse por efectos del embarazo y ésta se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra autoantígenos y la formación de múltiples inmunocomplejos que median respuestas inflamatorias al depositarse en diversos órganos y tejidos, incluidos riñones, corazón, pulmones, cerebro, sangre, articulaciones y piel.³ Mientras que en AR la enfermedad remite como consecuencia de la modificación inmunológica de la gestante durante este período.

A pesar que los mecanismos fisiopatológicos son aún desconocidos, las infecciones, los fenómenos de hipersensibilidad y los mecanismos de autoinmunidad, así como la predisposición genética y los factores ambientales, desempeñan un papel importante para desarrollar la enfermedad, la AR tiene menores porcentajes de complicaciones perinatales y neonatales.⁴

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes en el embarazo representan un desafío importante, ya que ameritan la intervención de un equipo multidisciplinario, el cual debe estar conformado principalmente de obstetra, reumatólogo y cardiólogo.²

Durante años se ha mantenido la controversia acerca de si una mujer que padezca alguna enfermedad reumatológica autoinmune deba quedar embarazada o no, por el riesgo de abortos,

pérdidas fetales, restricción en el crecimiento, complicaciones perinatales. Hoy se sabe, que estas pacientes pueden tener hijos sanos sin representar un deterioro en la salud; siempre y cuando se planifique en el momento idóneo y se tenga un adecuado seguimiento durante todo el embarazo.³

A efecto de conocer el desenlace de las gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes en Guatemala, ya que no hay investigaciones previas, se realizó una serie transversal de casos con el objetivo de dar respuesta a la siguiente interrogante: ¿cuáles serán las complicaciones perinatales de gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor que asisten a la clínica de Alto Riesgo de la Consulta Externa en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS, Pamplona durante el período de septiembre – octubre 2019? La información recabada puede ser de mucha utilidad en la atención prenatal y postnatal de las pacientes y sus neonatos; de esta manera estudiar el curso del embarazo en este grupo de pacientes y sus posibles complicaciones perinatales.

2. MARCO REFERENCIAL

2.1. Marco de antecedentes

Las enfermedades autoinmunes sistémicas afectan especialmente a mujeres jóvenes en edad fértil. Estas enfermedades se han asociado a riesgos materno-fetales durante el embarazo. Diferentes estudios han objetivado que un buen control y la remisión de la enfermedad previa al embarazo se asocian a mejores resultados obstétricos.⁴

Este hecho condiciona que uno de los motivos de preocupación del clínico en cuanto al manejo de estas enfermedades sea el embarazo y las posibles consecuencias sobre los hijos, tanto de la propia enfermedad, como de los fármacos necesarios para su control en este periodo. En el pasado se desaconsejaba el embarazo en las pacientes con este tipo de enfermedades, afortunadamente, hoy en día, esto puede cambiar con una buena planificación y conociendo los posibles riesgos, acompañar a las pacientes y a sus futuros hijos a lo largo de este proceso.⁴

Por tanto, se pueden considerar dos aspectos a tener en cuenta para el normal desarrollo del embarazo y, posteriormente, del niño. Por un lado, la enfermedad de base y, por otro, los tratamientos necesarios para su control durante la gestación.⁵

Diferentes estudios evidencian que, a pesar de encontrarse la enfermedad en remisión hasta 6 meses antes del embarazo, entre el 7 % y 33 % de las pacientes con LES pueden presentar un brote de su enfermedad durante su transcurso; este número no varía de forma significativa con respecto al mismo grupo de pacientes no gestantes. En cambio, más del 60 % de las pacientes padecerán un brote de la enfermedad si esta se encontraba activa antes del embarazo, con un riesgo mayor si existe una afectación renal activa. Por este motivo, se aconseja un periodo mínimo de 6 meses de inactividad de la enfermedad previo al embarazo y mayor si existen antecedentes de afectación orgánica grave, como la renal o la neurológica.⁶

Los riesgos obstétrico-fetales que se han descrito inician con el parto prematuro con una incidencia de entre el 6 % y el 35 % de los embarazos. Probablemente estas complicaciones sean a causa de una insuficiencia placentaria, por lo que se aconseja monitorización mediante Doppler de las arterias uterinas y umbilicales a partir de la semana 20 de gestación. También se menciona la hipertensión o preclamsia, ya que se presenta en entre el 2 % y el 8 % de los embarazos siendo una causa importante de morbilidad materna y fetal.

Otras patologías como la diabetes gestacional, la insuficiencia renal, la enfermedad tromboembólica venosa y los accidentes vasculocerebrales tienen una frecuencia de entre 2 y 8 veces mayor que en la población general. En el Estudio PROMISSE, en el que se hace un seguimiento prospectivo de 389 pacientes con LES inactivo o con baja actividad, se observó que en el 81 % de las pacientes no se presentaron complicaciones durante el embarazo, en el 5 % hubo una muerte fetal o perinatal y menos del 3 % presentó un brote de la enfermedad durante la gestación.⁷

En las pacientes con SAF se ha detectado un incremento del riesgo de complicaciones obstétricas, tanto maternas como fetales. Entre las maternas la más común es la preclamsia y el desprendimiento prematuro de la placenta. Mientras que en las fetales son los abortos recurrentes, la muerte fetal, la prematuridad y el retraso de crecimiento intrauterino por insuficiencia placentaria.^{8, 9, 10}

De otra forma también se presentan distintas enfermedades reumatológicas autoinmunes en gestantes como esclerodermia, en la que las placentas pueden sufrir alteraciones vasculares, condicionando, en algunos casos, un parto prematuro. Se han realizado estudios inmunohistoquímicos en los que se ha observado una mayor expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo, del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de uno de sus receptores (VEGF-2) comparado con placentas de madres sanas. En general, la esclerodermia suele permanecer estable durante el embarazo, sin embargo, se ha evidenciado una mejoría del fenómeno de Raynaud debido a la vasodilatación y el aumento del gasto cardíaco durante la gestación y un empeoramiento del reflujo gastroesofágico y de la disnea.

Además, se han analizado las diferentes complicaciones obstétricas como el parto prematuro (< semana 37 de gestación), ya que presenta estudios que han encontrado un aumento del riesgo de parto prematuro en pacientes con esclerodermia, ya sea espontáneo o provocado por riesgo materno/fetal (15 %-30 %).

El retraso del crecimiento intrauterino es una de las complicaciones más frecuentes en la esclerodermia, por lo que se recomienda un control prenatal estrecho de citas mensuales o bimensuales que detecten cualquier riesgo relacionado a éste.¹¹

Durante el año 2005 se realizó un metaanálisis de Epsom M. en la práctica habitual de tratar a pacientes embarazadas con SAF con una combinación de heparina de bajo peso molecular (HBPM) + ácido acetil salicílico (AAS). El tratamiento con HBPM más AAS a dosis antiagregantes redujo significativamente (54 %) las pérdidas del embarazo comparados con AAS sola.

Posteriormente, 2 nuevos metaanálisis Rodríguez, C., Aguirre. M., Ayala. M *et al*¹² analizaron el mismo tema. Revisaron 5 ensayos con un total de 334 pacientes de las cuales 171 mujeres recibieron HBPM + AAS y 163 pacientes solo AAS.^{13, 14} La combinación de HBPM más AAS fue superior a solo AAS. En el objetivo de incrementar la tasa de nacimientos en estas pacientes (HBPM + AAS 74.27 % frente a AAS 55.83 %). Los autores no encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de pre eclampsia, parto prematuro ni peso al nacimiento. Tampoco existieron diferencias en el uso de HBPM + AAS comparado con AAS sola, por lo que los efectos beneficiosos de esta combinación de fármacos estarían confinados al uso de heparinas no fraccionadas.

El segundo metanálisis, Ziakas PD *et al*¹⁵ incluye 5 ensayos con un total de 398 pacientes, 199 en cada brazo de tratamiento. Los autores destacaron que la combinación de HBPM +AAS reduce significativamente los abortos del primer trimestre, pero que no se observa este efecto beneficioso en cuanto a la pérdida de gestaciones más tardías. Al igual que en el metanálisis de MAK *et al*¹² tampoco se observan diferencias significativas en el uso de HBPM+ ASS, frente a la AAS sola.

Estos dos nuevos metaanálisis destacan la eficacia del tratamiento combinado con HBPM + AAS frente a AAS, sin embargo, este efecto beneficioso estaría limitado a los abortos del primer trimestre, no existiendo evidencia científica de que el tratamiento sea de utilidad para gestaciones tardías, así como otras complicaciones como la preeclampsia, parto prematuro o bajo peso al nacer.

2.2. Marco referencial

2.2.1. Enfermedades reumatológicas autoinmunes

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes sistémicas se caracterizan por la inflamación crónica de las articulaciones y de otros tejidos del cuerpo. El conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos, el efecto del embarazo en dichas enfermedades y viceversa, junto con el asesoramiento preconcepción y la atención en equipo multidisciplinario, son los pilares básicos necesarios para proporcionar la mejor atención obstétrica y médica a estas mujeres.

2.2.2. Fertilidad

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes inciden con frecuencia sobre mujeres en edad fértil, siendo el embarazo habitual entre estas pacientes. Aunque el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de estas enfermedades ha mejorado mucho en los últimos años, el embarazo sigue siendo una época crítica para las pacientes con enfermedad autoinmune, ya que el número y la gravedad de las complicaciones, tanto maternas como fetales y neonatales, son superiores a los de la población en general.¹⁸

Las mujeres con AR, esclerodermia y otras artritis tienen tasas de natalidad más bajas en comparación con la población general⁷, probablemente, debido a la disminución de las relaciones sexuales como resultado de dolores en las articulaciones, movilidad articular reducida, fatiga, depresión, dispareunia, disminución de la libido e imagen corporal alterada. Las preocupaciones sobre los posibles efectos nocivos a largo plazo del embarazo sobre la enfermedad y los efectos teratogénicos del tratamiento también pueden desalentar a los médicos y pacientes del desafío del embarazo.

En un estudio observacional longitudinal de 578 mujeres con AR, las pacientes fueron divididas en tres grupos de estudio. El primer grupo estuvo constituido por las que tuvieron el número de hijos planeados; el segundo, las que tuvieron menos hijos que de los planeados, y el tercer grupo, por aquellas que ya no se interesaron en tener hijos después del diagnóstico de AR. Más del 60 % estaban en el último grupo y el 55 % de estas pacientes tuvieron menos niños de los que originalmente planearon.⁹

2.2.3. Morbilidad en el embarazo

Las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo se asocian con una fuerte preponderancia femenina,^{5, 10} como tal, los problemas especializados en planificación y manejo del embarazo se encuentran comúnmente en esta población de pacientes.

Durante décadas, a las mujeres con LES y SAF se les recomendó evitar el embarazo, debido a las altas tasas de resultados pobres observados, la preocupación por el brote de la enfermedad y la falta de evidencia de opciones de tratamiento seguras. Sin embargo, es importante reconocer que la enfermedad no tratada en el embarazo está asociada con riesgos para la madre y el niño.¹¹

Actualmente, sigue siendo una pregunta abierta si el embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad autoinmune del tejido conectivo de nueva aparición. Tras varios estudios e investigaciones se ha podido determinar que, dentro de las enfermedades reumáticas, la Artritis Reumatoide, tal vez, haya recibido la mayor atención sobre este tema, como se consigna en otra parte, se ha descrito un riesgo significativamente menor de AR en varios estudios retrospectivos para mujeres que alguna vez estuvieron embarazadas en comparación con mujeres nulíparas,^{12, 13} mientras que en otros estudios, no se detectó una asociación entre la paridad y el riesgo posterior de AR.¹⁴

Por lo tanto, es esencial contar con una comprensión exhaustiva de la gama de opciones terapéuticas disponibles, para el tratamiento durante el embarazo, y la que se ha ampliado en los últimos años para incluir la terapia con anticuerpos monoclonales, terapia que en la actualidad dentro del contexto y protocolo del Seguro Social Guatemalteco no está incluida.

2.2.4. Enfermedades reumatológicas autoinmunes en el embarazo

La mayoría de enfermedades autoinmunes sistémicas afectan preferentemente a mujeres y, por lo general, en el período de edades que abarca la etapa fértil de la vida, por ello, no es infrecuente la coexistencia de embarazo y enfermedad autoinmune sistémica, con todas las implicaciones (diagnósticas, terapéuticas y pronósticos) que eso conlleva, tanto para la gestación como para la enfermedad de base.

2.2.5. Artritis reumatoide en el embarazo

La AR es una enfermedad crónica inflamatoria de etiología desconocida y es caracterizada por producir citocinas Th1. Se presenta con una frecuencia mayor que 1 % y menor a 2 % de la población tiene predominio importante en el sexo femenino 68 %.¹⁸ Una percepción generalizada basada en datos retrospectivos es que la mayoría de los pacientes con AR experimentan remisión espontánea durante el embarazo y una tendencia al brote posparto en 3-4 meses.¹⁹

De acuerdo con Showalter Hench, la mejoría de AR durante el embarazo fue descrita por el reporte que mostraba la experiencia de 22 pacientes, en el que 18 con AR describieron una disminución de la sintomatología en el 90 %. De esta manera, se han descrito en estudios recientes una mejoría en la sintomatología de un 75-95 %.

Los posibles mecanismos de inducción a la remisión durante el embarazo en AR podrían ser el efecto endógeno de las hormonas femeninas, así como la influencia de citosinas. Se sabe que la respuesta celular predominante involucrada en la AR es la Th1, partiendo que en el embarazo normal induce un incremento en la respuesta Th2 y suprime la respuesta Th1. Esta situación podría explicar la mejoría. Otros factores que influyen en la disminución de neutrófilos polimorfonucleares en el líquido sinovial por alfafetoproteína disminuyendo consecuentemente la inflamación.^{20, 21,22}

En un estudio de casos sustentado y apoyado por Nelson JL y Ostenten M, en un grupo de 18 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, se pudo observar que solo el 12 % de las pacientes mantuvo signos de actividad durante el embarazo. En el subgrupo de 18 pacientes seguidas prospectivamente, el 95 % presentó mejoría de los síntomas. Otros trabajos prospectivos han obtenido resultados en la misma línea. Esta mejoría suele comenzar ya desde el primer trimestre. Sin embargo, en el 90 % de las ocasiones se experimenta una reactivación postparto.^{25, 26}

En la AR no se ve afectada directamente la fertilidad, pero puede relacionarse con tasas más bajas de embarazo, debido a sus efectos psicosociales (como disminución del deseo sexual); no hay diferencia en la tasa de abortos. En cuanto a los resultados obstétricos se ha asociado a defectos congénitos, prematuridad y bajo peso al nacer.²⁷

2.2.6. Síndrome de anticuerpos antifosfolípido y embarazo

El SAF es una enfermedad autoinmune, sistémica, definida por la presencia de complicaciones tromboembólicas o morbilidad de la gestante, o ambas. También se puede definir como una forma de trombofilia inducida por auto anticuerpos cuyas principales manifestaciones clínicas son las trombosis, tanto venosas como arteriales, y las complicaciones obstétricas recurrentes, fundamentalmente los abortos recurrentes o los partos prematuros. Como muerte fetal o abortos recurrentes y trombocitopenia, con títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos persistentes, tales como la anticoagulante del lupus, anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM (aACL), así como anticuerpos IgG o IgM antibeta 2 glicoproteína I.^{29, 30}

En general, todas las mujeres durante el embarazo tienen un estado protrombótico. Las complicaciones más frecuentes pueden variar de un 75 %-80 %, siendo estas la trombosis, pre eclampsia, síndrome de HELLP, trombocitopenia. En esta última cabe mencionar que aproximadamente en 9 % de las mujeres embarazadas puede presentar trombocitopenia sin tener asociación reumatológica. Por lo tanto, cuando este sí está asociado a SAF, la trombocitopenia puede empeorar durante el embarazo.³¹

2.2.7. Patogénesis del síndrome anticuerpos antifosfolípido

Inicialmente, se creía que los anticuerpos antifosfolípidos causaban complicaciones obstétricas, induciendo trombosis en la circulación útero placentaria. Aunque la trombosis puede ser un mecanismo de la mala evolución del embarazo, no todas las placentas tienen signo de trombosis o infartos.³² Se ha observado en estudios de tejido placentario, que la trombosis no era más frecuente en pacientes con SAF que en pacientes con pérdidas recurrentes de embarazo con aPL negativos. Por lo tanto, no parece haber lesiones placentarias características del SAF.³³ Se han descrito otros mecanismos patogénicos que podrían estar implicados. Estos son: mecanismos inflamatorios en la placenta, seguidos de activación del complemento y efectos directos de los a PL sobre el trofoblasto induciendo alteraciones en la placentación.

2.2.8. Lupus eritematoso sistémico y embarazo

LES se caracteriza por el depósito de complejos inmunes, asociados a un exceso de producción de citocinas Th2, en muchas regiones: articulaciones, riñones, sistema vascular, piel, pulmones, entre otros. Las mujeres embarazadas que además tienen esta enfermedad padecen una reactivación clínica en 40 % a 60 % de los casos, aunque solo 11 % son consideradas como reactivaciones mayores.³²

Los principales problemas en pacientes embarazadas con LES son la presentación de un brote lúpico, eventos trombofílicos, síndrome antifosfolípido, lupus neonatal, bloqueo cardíaco congénito, pre eclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y pérdidas fetales, entre otros.

Otra dificultad es la elección del tratamiento farmacológico de base del lupus durante el embarazo, por los efectos teratógenos o riesgo de morbilidad fetal. Los fármacos antirreumáticos utilizados en el embarazo para el tratamiento del lupus son los corticoides, hidroxicloroquina y azatioprina. La hidroxicloroquina debe incluirse durante todo el período de embarazo.³³ Las mujeres con LES que están embarazadas o que tengan intención de quedarse embarazadas deben estar supervisadas por el marco interdisciplinar de reumatología, gineco-obstetricia y neonatología.³³

Según la literatura, se estima que en las pacientes con LES con buen control de la enfermedad el riesgo de nefropatía es del 5 %-10 %. Este porcentaje aumenta hasta el 50 %-60 % en pacientes en las cuales el embarazo coincide con un brote de la enfermedad.³⁴ Se ha estimado que el riesgo de activación de LES en el período gestacional va de un 40 % a 50 % y de estos alrededor de 50 % de las mujeres tendrán actividad medible durante el embarazo, entre las manifestaciones más frecuentes de actividad, están hematológicas 10 %-40 %, cutáneas 25 %-90 %, y articulares 20 % y renales 4 %-30 %. Aunque otros autores han encontrado alta incidencia de afección renal en un 40 %.^{34, 35}

Las complicaciones fetales más frecuentes descritas son: pérdidas fetales, partos pre-término, retraso en el crecimiento intrauterino, lupus neonatal, aunque la prevalencia de LES neonatal descrita es muy baja aproximadamente un 1.5 %-2.5 %.^{5, 36, 37}

Se estima que aproximadamente un 20 % terminará con aborto involuntario, generalmente antes de las 20 semanas. Cabe mencionar que, los partos pre término en pacientes que no tienen LES, generalmente, se deben a ruptura prematura al igual que en LES solo que en estas pacientes generalmente se debe a procesos infecciosos. Se cree que los efectos en el útero en lupus son secundarios a la inflamación que pueden activar la unidad útero placentaria.

Existe también otro grupo de riesgo, el cual está conformado por los hijos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB que tienen un riesgo aumentado de presentar lupus neonatal o bloqueo auriculoventricular congénito. En algunas series, el riesgo de

lupus neonatal se eleva hasta el 1.5 %-2 % de los recién nacidos vivos, especialmente hijos de madre con LES o síndrome de Sjögren primario.³⁷

2.2.9 Dermato - polimiositis y embarazo

Se describe que un 45 % de los pacientes con PM/DM inician su enfermedad durante el embarazo lo cual hace pensar que el embarazo podría contribuir a la aparición o a la exacerbación de la enfermedad. La enfermedad puede anteceder, presentarse durante el embarazo o puede ocurrir después del parto; en cada caso el pronóstico es diferente sobre todo para el feto; asimismo la PM/DM puede o no ser afectada durante la gestación, puede empeorar o incluso puede remitir después del parto.

En cuanto al pronóstico para el feto, no parece ser bueno en términos generales. En la serie de Gutiérrez et al, el 55% de los embarazos se perdieron, sin guardar relación el pronóstico fetal con la actividad de la enfermedad ni con el momento del diagnóstico. Sin embargo, la mortalidad embriofetal calculada en revisiones recientes sí parece ser más alta en el subgrupo diagnosticado durante el embarazo, de más difícil tratamiento.⁵⁸

2.3. Marco teórico

Las medidas farmacológicas se basan principalmente en la administración de AINES, glucocorticoides y FARMES.

La administración de AINES, glucocorticoides y FARMES pueden ser agentes biológicos o sintéticos.²² Así como de anticoagulantes y antiagregantes orales y heparina de bajo peso molecular.

La *Food and Drugs Administration* (FDA) clasifica los fármacos más utilizados en el embarazo, según el riesgo para el feto.⁴⁰ Las categorías se identifican con las letras A, B, C, D y X y representan desde la seguridad del fármaco (A) para emplearse durante el embarazo, seguido de los que normalmente son contraindicados (B, C, D)² hasta los seguramente contraindicados (X).

El tratamiento farmacológico de los síntomas dolorosos como es el caso de la AR incluye los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y los esteroides en bajas dosis asociados a la suplementación con calcio y vitamina D,³⁸ pero los de mayor soporte y los más utilizados son las drogas modificadoras de la enfermedad y tratamiento biológico.

Otras de las terapias utilizadas en AR se encuentran los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), estos a diferencia de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs), no se asocian a malformaciones fetales. Sin embargo, aumentan el riesgo de hemorragia fetal y posparto por su efecto antiagregante plaquetario. También se han relacionado con el cierre del ductus arterioso con hipertensión pulmonar. Por lo que es aconsejable evitarlos en el primer trimestre y sobre todo 6–8 semanas previas al parto, a partir de la semana 32 de gestación.³⁹

Según la escala de riesgo fetal, la FDA clasifica a los AINES como categoría B. No obstante, un estudio mostró la asociación de gastrosquisis (una malformación digestiva infrecuente que produce una protusión intestinal a través de una fisura de la pared abdominal) y el uso de ibuprofeno durante el primer trimestre.³⁹

2.3.1. Tratamiento antirreumático

Uno de los aspectos a considerar por el reumatólogo en la atención de la paciente con AR en edad fértil es justamente la acción de las diferentes drogas antirreumáticas que se utilizan para mantener un control óptimo de la actividad de la enfermedad.

2.3.2. Tratamiento modificador de la enfermedad (FARMEs)

El abordaje farmacológico de la AR de inicio incluye el uso de fármacos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo y el inicio simultáneo de una estrategia de FARMEs. Estos van más allá del mero control sintomático, pues son fármacos de acción lenta, aunque más o menos duradera que evitan la progresión del daño estructural y, eventualmente, inducen a la remisión o curación de la enfermedad; estos se clasifican en:

No biológicos: D-penicilamina, Azatioprina, Ciclofosfamida, Cloroquina, Hidroxicloroquina, Metotrexato, Ciclosporina A, Leflunomida, Sulfasalazina.

Biológicos: Anti-TFN: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab, Abatacept, Anakinra.

2.3.3. Terapia no biológica de la enfermedad autoinmunitaria

La mayor parte de los FARMEs no biológicos no se han desarrollado para el tratamiento específico de la AR y su uso en esta enfermedad ha sido empírico. Se caracteriza por modular la respuesta de la respuesta del sistema inmunológico con un mecanismo de acción amplio y no del todo bien conocido. El inicio de su acción clínica es variable, pero en todo caso lenta.

2.3.4. Terapia biológica de enfermedad autoinmunitaria

Los datos sobre el uso de agentes biológicos durante el embarazo y la lactancia provienen de casos de exposición inadvertida a la droga.^{40, 42} En una publicación del registro de biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología, se comunicó que había alta tasa de aborto espontáneo en pacientes que estuvieron expuestas a los anti-TNF en el momento de la concepción.⁴⁰

No parece que los fármacos anti-TNF tengan consecuencias teratogénicas importantes. Por lo que se cree que los hallazgos de malformaciones genéticas en el feto, en su mayoría, son atribuibles a la propia enfermedad que al uso del medicamento durante este período.⁴² Sin embargo, hay que tener en cuenta que la información es todavía limitada y, en su mayor parte, deriva de estudios observacionales sin una población control adecuada, por lo que por ahora la recomendación general es evitar estos tratamientos durante el embarazo y dejar a criterio del médico su utilización y de manera individualizada.

2.3.5. No biológicos

2.3.5.1. D- penicilamina (DPE)

Este fue durante muchos años el único FARME junto a las sales de oro, disponible para el tratamiento de la AR, pero en la actualidad su uso está restringido debido a la existencia de más alternativas terapéuticas y a su perfil de efectos adversos poco predecibles.

2.3.5.2 Azatioprina (AZA)

Los principales datos que se disponen de su utilización en pacientes embarazadas son secundarios a ser trasplantadas, ya que entran dentro del grupo de fármacos inmunosupresores;^{37, 38} por lo que con frecuencia son utilizados en AR. Dentro de estudios de casos, no hay reporte de malformaciones o alteraciones del curso normal del embarazo. Con azatioprina se dispone de datos de su utilización en fases tempranas del embarazo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal³⁹ y en lupus.⁴⁰ Parece indicar que los datos reportados de prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) en pacientes tratadas con azatioprina se relaciona más a la enfermedad de base que a los efectos del fármaco. A pesar de esto, la FDA categoriza como D a la azatioprina y en un nivel de riesgo intermedio a la ciclosporina A.

2.3.5.3. Ciclofosfamida (CFA)

Es un agente alquilante citotóxico que se utiliza casi exclusivamente en el tratamiento de manifestaciones de la AR. En cuanto a los efectos adversos, la CFA produce una depresión medular reversible y dosis-dependiente que alcanza un valle en la cifra de leucocitos en torno a los 8-14 días de la administración del fármaco, por lo que la dosis debe ajustarse.

Puede producir anemia, trombopenia y aplasia medular que son reversibles tras la suspensión del fármaco. La CFA está absolutamente contraindicada durante la gestación (categoría X de la FDA), así como en hepatopatías graves y antecedente de neoplasia.

2.3.5.4. Cloroquina e hidroxicloroquina

Los fármacos antipalúdicos han demostrado su utilidad en el tratamiento de la AR tanto en monoterapia como formando parte de tratamientos combinados. La cloroquina se utiliza a dosis 250mg /día, sin superar la dosis de 4mg / Kg / día, sin superar 6.5mg /Kg /día. Tanto uno como otro son fármacos seguros utilizados a las dosis recomendadas.⁴⁰

2.3.5.5. Metotrexato (MTX)

Antineoplásico e inmunosupresor antagonista del ácido fólico. Interfiere en procesos de síntesis de ADN, reparación y replicación celular; puede disminuir el desarrollo de los tejidos malignos sin daño irreversible en tejidos normales. En los últimos años este medicamento se ha convertido en el tratamiento de elección de la Artritis Reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas. Aunque el mecanismo de acción subyacente a este efecto antiinflamatorio no está aún bien caracterizado, su eficacia para frenar la evolución de la enfermedad lo ha convertido en un fármaco de primera línea.³⁷

Existe evidencia de que el MTX a dosis altas en el inicio del embarazo es letal para el embrión, dentro de los efectos que causa la exposición del medicamento sobre el embrión se encuentran las siguientes: anomalías craneales y del sistema nervioso central como anencefalia o mielopatías, defectos de formación de extremidades. Por lo anterior, la FDA lo clasifica como categoría X.

Sin embargo, en algunas literaturas reportan dudas de que este riesgo disminuye al modificar a dosis mínimas como en artritis reumatoide y al final de la embriogénesis, pero es imperativo la recomendación de su uso durante la gestación, por lo que debe abandonarse el

fármaco como mínimo 4 meses antes de procurar el embarazo y se debe continuar con ácido fólico durante este periodo y durante el resto del embarazo.³⁸

2.3.5.6 Ciclosporina A (CSA)

La CSA es un derivado de un hongo que inhibe selectivamente la transcripción de interleucina 2 (IL-2) y otras citoquinas en los linfocitos T. Se administra a una dosis de entre 2.5mg /kg / día, vía oral, incrementándose en .05mg/kg/día cada 2 semanas hasta alcanzar los 5mg/kg/día.

La CSA está clasificada como categoría C de la FDA con respecto a sus efectos durante la gestación, por lo que su uso durante el embarazo no está contraindicado siempre que los beneficios esperados superen los riesgos.

2.3.5.7 Leflunomida

Se trata de un fármaco antirreumático que actúa convirtiéndose en metabolito activo y que se ha desarrollado con estudios clínicos específicamente diseñados para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea. Su mecanismo de acción fundamental es la inhibición de la enzima dihidrofolato deshidrogenasa, que regula la síntesis *de novo* de las pirimidinas, necesarias para la formación de duplicación celular (mitosis) en los linfocitos T activados, que se produce en el entorno de la artritis reumatoide.³⁸

La razón que justifica actualmente la contraindicación de este fármaco durante el embarazo, ya que a pesar de que en la bibliografía se ha recogido un total de 54 embarazos involuntarios en pacientes que estaban recibiendo tratamiento con este compuesto, sin que se haya observado ninguna malformación fetal, ni ningún efecto relevante en el curso del embarazo.³⁸ La FDA lo cataloga de categoría X, a partir de datos obtenidos bajo la experimentación en animales. El cual muestra potencial efecto teratógico a partir de su mecanismo de acción.³⁸

2.3.5.8 Sulfasalazina

La Sulfasalazina es la combinación de ácido salicílico y sulfapiridina y, aunque fue sintetizado para su uso en AR en 1938, este no se generalizó hasta mucho después de su utilización en la enfermedad inflamatoria intestinal. Se utiliza en dosis de 2-3 g / día vía oral repartida en 2 ó 3 tomas. Es un fármaco muy utilizado tanto en monoterapia como en tratamiento

combinado en los países anglosajones. Se considera un fármaco seguro durante el embarazo (categoría B o C según FDA) y también puede utilizarse con precaución durante la lactancia.

2.4. Biológicos

2.4.1. Infliximab

Es un anticuerpo quimérico que se administra en perfusión intravenosa. Se inicia a una dosis de 3mg/kg de peso en la semana 0, 2 y 6, separando el intervalo de administración a partir de entonces a cada 8 semanas. La dosis puede aumentarse a 5mg/kg en caso de ineficacia primaria o secundaria.

2.4.2 Etanercept

Es una proteína de fusión que consta de la fracción constante de una inmunoglobulina pegada a un receptor de TNF. Se administra por vía subcutánea a una dosis de 50mg 1 vez por semana o a una dosis de 25mg de dos veces por semana.

2.4.3 Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se administra a una dosis de 40mg una vez cada dos semanas. En algunos pacientes se puede disminuir el intervalo de administración a una vez cada 7-10 días. Existen otros Anti-TNF en desarrollo que serán comercializados en un futuro próximo.

2.4.4 Rituximab

Los estudios en animales no mostraron efectos embriotóxicos. En el período postnatal de los monos expuestos a rituximab se comunicó depleción de las células B hasta 6 meses posteriores al nacimiento.⁴⁰

2.4.5 Abatacept

Este es otro de los agentes biológicos que se incluye dentro de los cuatro inhibidores del FNT. Se trata de una proteína de fusión formada por el dominio extracelular CTLA-4 que se expresa en el linfocito T y un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana IgG1. Esta proteína modula la coestimulación cuando la célula presentadora de antígeno se pone en contacto con el linfocito T.⁴⁰

2.4.6 Anakinra

Anakinra tiene una vida media corta de 4 a 6 horas y no se acumula en los tejidos. Los estudios en animales no han mostrado efectos teratogénicos. En un reporte de una paciente de 33 años con enfermedad de Still que continuó con anakinra durante todo el embarazo y la lactancia no se reportaron efectos adversos en el recién nacido.⁴⁰

Los anti-TNF están catalogados como fármacos clase B de la FDA en cuanto a sus efectos sobre la gestación, aunque se han descrito casos raros en síndrome VACTER

2.5. Terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante se indica durante el embarazo para la prevención y tratamiento del embolismo. Está documentado que el SAF y los anticuerpos antifosfolípidos están fuertemente asociados con pérdidas fetales. Dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o heparina mejoran el resultado fetal en estos casos²³. Habitualmente para la prevención de complicaciones durante el embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolípidos y otras trombofilias que han presentado complicaciones con anterioridad.^{14, 39}

Los riesgos del uso de anticoagulantes prevalecen por sobre sus beneficios. Si bien no se han desarrollado grandes estudios clínicos para demostrar los beneficios maternos y/o fetales de la anticoagulación, algunas condiciones tienen indicaciones de distintos niveles.^{14, 15, 40}

2.5.1. Heparinas de bajo peso molecular

2.5.1.1 Enoxaparina

Son derivadas de la despolimerización química o enzimática de preparados de heparina no fraccionada, y tienen un peso molecular de 4000 a 6000 daltons. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se indican para tratamiento o profilaxis de eventos trombóticos.^{15, 40} Se administran de manera subcutánea. Alcanzan su nivel máximo a las 4 horas durante el embarazo^{20, 21, 40} con una vida media de 4 a 5 horas.^{22, 40} Se monitorizan mediante la cuantificación de niveles de antifactor Xa, no poseen traspaso placentario y no se les asocian efectos adversos fetales.⁴⁰

2.5.1.2 Tinzaparina

La tinzaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular de origen porcino con una relación anti-Xa/anti-IIa entre 1,5 y 2, 5. La tinzaparina sódica se obtiene mediante despolimerización enzimática de la heparina convencional no fraccionada. Como la heparina convencional, esta actúa como anticoagulante potenciando la inhibición de la antitrombina III sobre los factores de la coagulación activados, principalmente el factor Xa y en menor medida el IIa.⁴⁰

Los datos de la monitorización farmacocinética secuencial de 55 gestaciones sugieren que las propiedades farmacocinéticas no difieren en relación a pacientes no gestantes. Se observó una leve, aunque no estadísticamente significativa, disminución de los niveles anti-Xa a medida que avanzaba la gestación. Se recomienda la monitorización de los niveles máximos anti-Xa durante las 4 horas siguientes a la administración de tinzaparina. En particular, durante las primeras semanas de tratamiento y en las últimas etapas del embarazo.

2.6 Antiagregantes plaquetarios, enfermedad autoinmunitaria

2.6.1 Aspirina

El AAS es el fármaco prototipo de los salicilatos que pertenece al grupo de analgésicos, antipirético y antiinflamatorios no esteroideos. Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antipiréticas y uricosúricas. Actualmente, se utiliza como antiagregante plaquetario. El mecanismo de acción deriva de una inhibición de las ciclooxigenasas COX1 y COX2. Esto lleva la sangre del formato

Las dosis altas de aspirina (más de 3 g) inhiben la contractilidad uterina y prolongan la gestación, mientras que dosis bajas usadas como agente antiplaquetario para tratar pacientes con LES, SAF, y pérdida fetal recurrente han mostrado ser seguras durante el embarazo.⁴⁰ El mecanismo se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa en las plaquetas mediante acetilación. Después se inhibe la síntesis del tromboxano A2 cuyo proceso es irreversible y se impediría la síntesis de la enzima. Tomando en cuenta dichas propiedades, con frecuencia es utilizado en pacientes en periodo de gestación en donde el uso de AAS en dosis de 75 a 162 mg /día es considerado seguro en el embarazo. Se recomienda adicionar al régimen en pacientes con síndrome antifosfolípidos.⁴⁰

2.6.2 Warfarina

Es segura hasta la semana 6 del embarazo, siendo conveniente reemplazarla por algún tipo de heparina entre la semana 6 y 12, para evitar el riesgo de embriopatía warfarina, en suma, las distintas alternativas de anticoagulación durante el embarazo ofrecen ciertas ventajas y desventajas respecto de las otras, siendo lo más significativo, que la heparina ofrece protección al feto, pero aumenta el riesgo materno, mientras que los anticoagulantes orales protegen a la madre, pero agravan el riesgo fetal.⁴²

2.6.3 Rivaroxaban

Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Rivaroxaban en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxaban atraviesa la barrera placentaria, está contraindicado durante el embarazo.⁴³

2.7 Esteroides, enfermedad autoinmunitaria

La exposición a dosis repetidas de corticoides que pasan la barrera placentaria, como la dexametasona, con el fin de acelerar la madurez fetal en casos de prematuridad no ha mostrado efectos perjudiciales en el niño en el seguimiento a medio y largo plazo.⁴⁰

Cuando se presenta actividad lúpica, los esteroides son el grupo de medicamentos que con mayor frecuencia se utilizan para el tratamiento del LES en el embarazo. La dosis de esteroides es similar a la recomendada para la paciente no embarazada. El tratamiento profiláctico con esteroides no se recomienda en pacientes con enfermedad inactiva. La prednisona y metilprednisolona son los esteroides de elección debido a la mayor seguridad informada con su uso, respecto de otros esteroides fluorados como la dexametasona y betametasona que poseen algunos efectos indeseables para el feto.⁴⁴

Los efectos adversos para la madre son múltiples y bien conocidos, entre ellos se incluye aumento de peso, intolerancia a la glucosa, acné, hirsutismo, estrías cutáneas, osteoporosis, insuficiencia adrenal, entre otros. Según el grado de actividad lúpica se recomienda el uso de prednisona en dosis relativamente bajas (15-30 mg/día) en casos leves a moderados, y dosis más altas (1-1,5 mg/kg/día) para casos más severos. Luego de alcanzar la mejoría clínica, se indica un esquema de descenso gradual en la dosis.

2.8. Tratamiento no farmacológico

La educación de los pacientes con AR constituye el pilar básico dentro del tratamiento no farmacológico, pues se ha demostrado que un bajo nivel educativo se asocia a mayor morbilidad, sin que esta sea explicada por otros factores como la edad, medicación, actividad de la enfermedad o función física de los pacientes. Los programas de autocuidado en enfermedades reumatológicas autoinmunes han demostrado que reducen el dolor, disminuyen las consultas médicas y reducen los gastos económicos que generan estas enfermedades para los sistemas de salud.²⁴ Las medidas de protección articular, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la actividad física también hacen parte de las medidas no farmacológicas en el abordaje de la enfermedad.²⁴

2.8.1 Asesoramiento preconcepcional

Las enfermedades reumatológicas inflamatorias y autoinmunes afectan especialmente a mujeres en edad fértil.^{1, 2} La idea de que estas suponen un obstáculo insalvable a la hora de plantear el embarazo está actualmente obsoleta, pero es cierto que el embarazo puede, en determinadas ocasiones, complicarse con consecuencias graves (incluso la muerte), tanto para la madre como para el futuro hijo. El tipo de complicaciones que se pueden esperar y la forma adecuada de prevenirlas o, en la situación menos favorable, de tratarlas, ha de formar parte del núcleo de conocimientos y habilidades de los clínicos implicados en el manejo de estas enfermedades. No obstante, en la práctica clínica habitual existe una enorme variabilidad en el manejo de la fertilidad, el embarazo y la lactancia en estos pacientes, en parte porque hay poca información acerca del enfoque más adecuado.⁵⁴

Durante el año 2015, el Colegio Mexicano de Reumatología realizó un estudio, el cual se titula Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes.⁵⁴ Dichas recomendaciones fueron elaboradas con el objetivo de mejorar el manejo de los pacientes con

enfermedades inflamatorias y autoinmunes en edad fértil durante el embarazo, posparto y lactancia, por parte de los profesionales habitualmente implicados en este tipo de enfermedad, incluidos reumatólogos, ginecólogos, médicos de atención primaria, internistas, nefrólogos y enfermeras.

Incluye recomendaciones específicas sobre situaciones de especial riesgo como el LES y el SAF. Dentro de la misma, cita la importancia y necesidad de ofrecer un asesoramiento, no solo antes del inicio de un embarazo, sino durante el mismo, siendo la primera recomendación dentro del estudio. Sin embargo, “El panel recomienda informar de la necesidad de planificar el embarazo a todos los pacientes en edad fértil hombres y mujeres y ofrecer consejo preconcepcional cuando sea preciso”.³⁹

El panel recomienda evaluar regularmente el deseo gestacional en todos los pacientes en edad fértil, especialmente en mujeres con enfermedades autoinmunes y SAF, pero también en pacientes con cuadros inflamatorios articulares incluidos hombres. En aquellos casos que lo contemplen, se debe ofrecer siempre consejo preconcepcional, evitando también, en la medida de lo posible, retrasos innecesarios en la concepción.^{53, 54} Este consejo preconcepcional, que incluye desde información del impacto de la enfermedad en la fertilidad y embarazo, hasta la actitud a seguir en un embarazo no previsto, se debe ajustar a las características (edad, enfermedad, tratamiento, antecedentes personales, obstétricos, etc.) de nuestros pacientes, y debe ofrecerse, siempre que sea posible, involucrando a la pareja.

2.9. Marco conceptual

Las madres con enfermedad autoinmunitaria (EAI) pueden presentar exacerbaciones de su enfermedad durante la gestación y el puerperio, con complicaciones fetales y neonatales. Siendo una de las más frecuentes las que a continuación se describen.⁴⁸

2.9.1. Prematurez

Prematuridad es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el nacimiento que ocurre antes de completarse las 37 semanas o antes de 259 días de gestación, desde el primer día del último periodo menstrual.

Los niños que nacen prematuramente tienen mayores complicaciones a corto, mediano y largo plazo. Estos se ven afectados por diferentes complicaciones y morbilidades asociadas al

parto prematuro y que se extienden a través de los años de vida, afectando la niñez y la etapa adulta.

2.9.2. Bajo peso al nacer

El peso al nacer es el determinante más importante de las posibilidades de un neonato. Su importancia no solo radica en lo que significa para la morbilidad y la mortalidad infantil, sino que estos niños tienen habitualmente múltiples problemas posteriores en el período perinatal, en la niñez y aún en la edad adulta. Entre estos problemas se encuentra la mala adaptación al medio ambiente, así como diferentes impedimentos físicos y mentales que se hacen evidentes al llegar a la edad escolar para poder experimentar un crecimiento y desarrollo satisfactorios.

2.9.3. Muerte fetal

Definida por la OMS, como la muerte previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, independientemente de la edad de la duración del embarazo Según la edad gestacional debe ser a partir 22 semanas de gestación o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gramos.⁴⁹

2.9.4 Cardiopatías congénitas

Se define como cardiopatía congénita a toda anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos. Las cardiopatías congénitas son consecuencia de las alteraciones del desarrollo embrionario del corazón, aproximadamente entre la 3ª y 10ª semana de gestación. La etiología todavía no es clara en muchas de las cardiopatías y se consideran tres principales causas: genética, factores ambientales y multifactorial, en la que se asocian factores genéticos y ambientales.⁴⁹

2.9.5 Labio leporino

El labio y paladar hendido son anomalías que comúnmente están asociadas y constituyen las malformaciones congénitas más frecuentes de la cabeza y el cuello. Se define como labio leporino o hendido, fisura labial o queilosquisis al defecto facial que involucra el cierre incompleto del labio, unilateral, bilateral o medial, generalmente lateral a la línea media.

Las fisuras labio-alvéolo-palatinas pueden implicar la deformidad de 4 estructuras diferentes: El labio, el proceso alveolar, el *paladar* duro y el paladar blando, con la posibilidad que la alteración sea unilateral o bilateral, completa o incompleta.⁵⁰

2.9.6 Lupus neonatal

El Lupus neonatal refleja el paso transplacentario de anticuerpos antiRo y antiLa, y, por tanto, no es exclusivo del LES (puede producirse también en el Síndrome de Sjögren, etc.). Se caracteriza por un rash cutáneo fotosensible, trombopenia, alteración de la función hepática y con menos frecuencia un Bloqueo cardíaco congénito BCC y desaparecen a los 6-8 meses desde el nacimiento a excepción del Bloqueo cardíaco congénito.⁵¹

Sin embargo, existen otro tipo de complicaciones que se presentan, tal como lo expone un estudio realizado en un Centro asistencial de España durante los años 2004 a 2010, obteniendo los siguientes resultados: Las madres controladas durante este periodo fueron 29 con diagnóstico de alguna Enfermedad Autoinmune EAI. De los cuales se registraron 52 embarazos, 39 RN vivos y 13 abortos.⁵¹

Durante la gestación se produjeron 10 complicaciones: una vasculitis digital, una pancreatitis, una glomerulonefritis, una diabetes gestacional, 2 amenazas de parto prematuro, 3 pre eclampsias y 1 eclampsia. En el posparto, una exacerbación lúpica. Entre los RN 20,5 % presentaron bajo peso y 4 transferencia de anticuerpos maternos con un lupus neonatal. Posteriormente, 8 niños (20,5 %) desarrollaron asma, uno oligoartritis ANA negativa y otro púrpura trombocitopénica autoinmunitaria.

2.9.7. Adherencia al tratamiento

El incumplimiento terapéutico constituye un importante problema asistencial en pacientes con alguna enfermedad reumatológica autoinmune. Conocer los factores asociados de este puede ser de gran utilidad en el ámbito clínico.

El tratamiento en las enfermedades tiene como objetivo disminuir la actividad inflamatoria y la progresión de la enfermedad, sin embargo, la terapia farmacológica se fundamenta en medicamentos antirreumáticos con múltiples efectos adversos y esquemas de dosificación difíciles de comprender, situaciones que pueden asociarse a bajos índices de adherencia.⁵²

2.10 Marco institucional

El IGSS es el encargado de brindar atención médica a la población afiliada. Esto incluye todas la etapas de la atención, desde la prevención, hasta el diagnóstico y tratamiento, todo el proceso siendo atendido por profesionales en el área que corresponda. Dentro de los servicios

de atención en salud prestados por el Instituto de Seguridad Social Guatemalteco se encuentra una clínica asignada a las pacientes con embarazo de alto riesgo, que aunque no es únicamente para las gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, ellas forman parte de la población atendida por médicos encargados de estas.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir las complicaciones perinatales de gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor, que consultaron a la clínica de alto riesgo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Pamplona, durante los meses de septiembre y octubre de 2019.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Caracterizar a las gestantes con enfermedades reumatológicas bajo tratamiento inmunosupresor e identificar las complicaciones perinatales durante el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo.
- 3.2.2 Identificar las complicaciones perinatales en los neonatos con madre con diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune que se encuentre bajo tratamiento inmunosupresor durante el embarazo.
- 3.2.3 Describir el desenlace del producto del embarazo tras el uso de los medicamentos inmunosupresores durante la gestación.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Enfoque y diseño de la investigación

Cuantitativo, descriptivo, serie transversal de casos

4.2 Unidad de análisis y de información

4.2.1. Unidad de análisis: gestante con diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune atendida en la clínica de alto riesgo de la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social-Pamplona durante los meses de septiembre-octubre 2019.

4.2.2. La unidad de información: expediente clínico y datos recolectados en boleta creada con este propósito (anexo 1).

4.3 Población y muestra

4.3.1. Población: gestantes con enfermedad reumatológica autoinmune bajo tratamiento inmunosupresor que fueron atendidas en la consulta externa del Hospital de ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social - Pamplona durante los meses de septiembre – octubre 2019.

4.3.2. Muestra: No hubo muestra.

4.4 Definición de caso

- Gestantes que cumplan con los criterios de clasificación por el Colegio Americano de Reumatología para AR, LES, SAF, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante y Esclerodermia durante el embarazo.
- Pacientes con embarazo confirmado a través de subunidad beta o a través de ultrasonido.
- Gestantes atendidas en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Pamplona durante el período de estudio.

4.5 Operacionalización de las variables

Macro variable	Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición	Unidad de medida
Características de las gestantes	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de individuo	Dato obtenido en el expediente médico como número de años.	Numérica	De razón	Años
	Edad gestacional	Semanas de vida intrauterina cumplidas al momento del parto.	Dato obtenido en el expediente médico como número de semanas gestacionales.	Categórica policotómica	Nominal	Primer trimestre Segundo trimestre Tercer trimestre
	Etnia	Colectivo que se identifica a sí mismo y por otros en función de ciertos elementos comunes, como idioma, religión tribus y características físicas.	Dato obtenido a través de respuesta de la paciente durante la entrevista.	Categórica policotómica	Nominal	Indígena No indígena
	Enfermedad reumatológica	Conjunto de enfermedades de origen autoinmune al aparato musculo esquelético y tejido conectivo con o sin afección a otros órganos.	Enfermedad que hayan sido diagnosticada por un médico reumatólogo o a fin, que cumpla con los criterios de clasificación por el Colegio Americano de Reumatología	Categórica policotómica	Nominal	*AR LES SAF Dermatomiositis Esclerodermia Artritis psoriásica

			(ACR) o en Grupo Europeo de Reumatología (EULAR)			
Complicación Perinatal en gestantes	Preeclampsia	Hipertensión Arterial que aparece después de las 20 semanas de gestación	Información proporcionada por el expediente médico.	Categórica dicotómica	Nominal	Si No
	Aborto	Perdida gestacional antes de las 20 semanas o un peso <500gr	Información proporcionada por el expediente médico	Categórica dicotómica	De razón	Número de abortos
	Muerte fetal intrauterina	Muerte del producto de la concepción en la cavidad intrauterina antes de la concepción	Información proporcionada por el expediente médico	Categórica dicotómica	Nominal	Si No

* AR: artritis reumatoidea, LES: Lupus Eritematoso Sistémico SAF: Síndrome Antifosfolípido.

Macro variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Complicación perinatal en neonatos	Prematurez	Parto ocurrido antes de las 37 semanas de gestación	Edad gestacional en semanas determinada por ultrasonido dato determinado por el médico al momento de la evaluación y realización del examen	Categórica dicotómica	Nominal	Si No
	Peso al nacer	Peso en gramos en el momento del nacimiento.	Peso en gramos documentado en el expediente médico.	Categórica	Ordinal	< 1,900gr De 1,900 a 2,400gr >2,400 gr
	Labio y paladar hendido	Malformación craneofacial congénita más frecuente, producida por una falla en la fusión de procesos faciales durante periodos cruciales en el desarrollo embrionario.	Información proporcionada por el expediente médico	Categórica dicotómica	Nominal	Si No
	Restricción del crecimiento intrauterino	Insuficiente expresión del potencial genético de crecimiento fetal.	Información proporcionada por el expediente médico	Categórica dicotómica	Nominal	Si No

Macro variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Desenlace del Producto del Embarazo	Parto eutócico simple	Comienzo espontáneo, de bajo riesgo desde el comienzo del trabajo de parto, hasta la finalización del nacimiento.	Entre las 37 y 41 semanas completas de edad gestacional.	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No
	Cesárea	Procedimiento mediante el cual se extrae al feto y los anexos ovulares a través de una incisión en el útero	Información proporcionada por el expediente médico	Categórica Dicotómica	Nominal	Si No

4.6. Técnica, procesos e instrumento de recolección de datos

4.6.1. Técnicas

4.6.1.1 Entrevista

Se elaboró por la investigadora un formato de entrevista a través del cual se obtuvo información acerca de cada una de las gestantes con enfermedad reumatológica autoinmune al momento de su consulta mensual de control prenatal.

4.6.1.2 Expediente médico

Se realizó una revisión del expediente médico de cada paciente para complementar datos específicos relacionados con el producto del embarazo y antecedentes maternos.

4.6.2. Procesos

Paso 1

Al contar con la carta de aprobación de protocolo por parte de la Coordinación de Trabajos de Graduación, se procedió a utilizar autorización a las autoridades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- Pamplona.

Paso 2

Se procedió a informar a cada uno de los médicos encargados de la consulta externa de la clínica de alto riesgo de ginecología, acerca del trabajo a realizarse con las gestantes, y se acordó con los mismos el momento más oportuno para llevar a cabo la entrevista.

Paso 3

Los días y las horas establecidas la investigadora se presentó a la consulta externa de alto riesgo de ginecología y dio información de forma verbal a los sujetos de estudio sobre el trabajo de investigación.

Paso 4

Se procedió a realizar la entrevista con el instrumento de recolección de datos a las gestantes que accedieron a participar.

4.6.3. Instrumento de medición y recolección de datos

Se utilizó la boleta de entrevista para la recolección de datos elaborada por la investigadora que contó con datos generales de la gestante, antecedentes obstétricos, datos perinatales, complicaciones neonatales, uso de terapia inmunosupresora durante el embarazo. (Anexo 1).

4.7. Procesamiento y análisis de los datos

4.7.1 Procesamiento de datos

Se realizó una revisión minuciosa de cada instrumento para verificar su correcto llenado y así asegurar la calidad de los datos, posteriormente se procedió a elaborar una base de datos en el programa Microsoft Excel 2010.

4.7.2 Análisis de datos

Para el análisis de la información se utilizó estadística descriptiva: para variables categóricas se usaron frecuencias y porcentajes. Para variables numéricas, medidas de tendencia central y de dispersión.

4.7.2.1 Cuadro de codificación de las variables

Variable	Códigos	Categoría	Codificación
Edad	Edad	19 – 29	1
		30- 39	2
		≥ 40	3
Edad gestacional	EG	Primer trimestre	1
		Segundo trimestre	2
		Tercer trimestre	3
Etnia	ETN	Indígena	1
		No indígena	2
Enfermedad reumatológica	ER	AR	1
		LES	2
		SAF	3
		Dermatomiositis Esclerodermia	4
		Artritis psoriásica	5
Preeclampsia	PE	Si	1
		No	2
Aborto	AB	Si	1

		No	2
Muerte fetal intrauterina	MFI	Si	1
		No	2
Prematurez	PMT	Si	1
		No	2
Peso al nacer	PAN	<1900 gr	1
		1900 a 2400 gr	2
		> ó = 2400 gr	3
Labio y paladar hendido	LPH	Si	1
		No	2
Restricción del crecimiento intrauterino	RCIU	Si	1
		No	2
Parto eutósico simple	PES	Si	1
		No	2
Cesárea	CSTP	Si	1
		No	2
Sin resolución	Sin resolución	Si	1
		No	2

4.8 Aspectos éticos de la investigación

4.8.1 Principios éticos generales

Autonomía: Cada uno de las participantes desde el momento de informarles acerca de la investigación, decidió según decisión voluntaria si estaban o no de acuerdo a participar, a través del consentimiento informado.

Beneficencia: Este estudio tiene el potencial de beneficiar a la gestante, al lactante o al feto, pues no implica riesgos para ninguno de los participantes.

Justicia: Se aplicó este principio ético al recopilar datos de manera equitativa en todas las participantes que aceptaron a participar en el mismo, sin ningún tipo de prejuicio socioeconómico o cultural.

Categoría de riesgo

Categoría 1; sin riesgo, esto debido a que el trabajo de investigación se realizó con técnicas observacionales a través de la aplicación de una entrevista, la cual no invadió la intimidad de la persona.

En la presente investigación se observaron las pautas éticas números: 1, 4, 9, 18 y 19, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS 2016).

Pauta 1: valor social, científico y respecto a los derechos humanos: La finalidad de la investigación es obtener conocimiento sobre las posibles complicaciones perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor. Se siguió el método científico en la realización de la presente serie de casos.

Pauta 4: Posibles beneficios individuales y riesgos en la investigación. No habrá beneficio directo a las pacientes, sin embargo sí de tipo indirecto, considerando que la información recabada podrá servir para mejorar la atención de las pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes por parte de los médicos tratantes al observar el desenlace del producto del nacimiento en esta serie de casos.

Pauta 9: Personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado. Todas las pacientes de la consulta externa que forman el universo de la investigación gozan de sus facultades físicas y mentales que le permiten dar este consentimiento.

Pauta 18: Las mujeres fueron incluidas en la investigación siendo consideradas el centro de ésta, puesto que poseen características biológicas que requieren de particular atención, como lo es el periodo gestacional junto a una enfermedad reumatológica autoinmune.

Pauta 19: Se hizo inclusión de mujeres embarazadas promoviendo una investigación diseñada para obtener conocimientos relevantes sobre las complicaciones perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor.

5. RESULTADOS

Este estudio se llevó a cabo con 47 gestantes de la unidad de consulta externa en la clínica de alto riesgo de ginecología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social IGSS – Pamplona, durante el periodo septiembre- octubre 2019.

Tabla 1. Caracterización de las gestantes con diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune durante el primer, segundo y tercer trimestre de gestación, que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor

Características	N= 47	
	f	%
Edad (años)		
Media 31.4 DE 6.6		
19 a 29	15	25.5
30 a 39	33	70.2
> 40	2	4.25
Trimestre de embarazo		
Primer	13	27.6
Segundo	26	55.3
Tercero	8	17.2
Etnia		
Indígena	-	-
No indígena	47	100
Enfermedad		
Artritis reumatoide	13	27.6
Lupus Eritematoso Sistémico	5	10.6
Síndrome Antifosfolípido	27	57.4
Otras*	2	4.2

*Dermatomiositis, Esclerodermia

Tabla 2. Complicaciones maternas en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor

Complicaciones maternas	Enfermedades				N= 47	
	AR*	LES*	SAF*	Otras*	Total	
	f	f	f	f	n	%
Preeclampsia	2	2	5	1	10	21.28
Aborto	-	-	-	-	-	-
Muerte fetal intrauterina	-	-	-	-	-	-
Sin complicaciones	8	3	25	1	37	78.72
Total	10	5	30	2	47	100

*AR: Artritis Reumatoidea * LES: Lupus eritematoso sistémico *SAF: Síndrome Antifosfolípido *Otras: Espondilitis anquilosante y Dermatomiositis.

Tabla 3. Complicaciones perinatales en neonatos con madre con enfermedad reumatológica autoinmune que se encuentre bajo tratamiento inmunosupresor

Complicaciones perinatales	Enfermedades				N= 47	
	Artritis Reumatoidea	Lupus eritematoso sistémico	Síndrome antifosfolípido	Otras	Total	
	f	f	f	f	n	%
Prematurez	3	2	6	0	11	23.40
Labio y paladar hendido	-	-	-	-	-	-
RCIU*	-	-	-	-	-	-
Sin Complicaciones para edad gestacional	7	3	24	2	36	76.60
Total	10	5	30	2	47	100

*RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

Tabla 4. Desenlace del embarazo de gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor

Desenlace del embarazo	N = 47	
	f	%
Parto eutócico simple	8	17.02
Cesárea	15	31.91
Embarazo sin resolución por edad gestacional*	24	51.06
Total	47	100

*Son los embarazos que por edad gestacional no llegaron a término durante el periodo de recolección de datos de la investigación.

6. DISCUSIÓN

Este estudio fue diseñado para describir las principales complicaciones presentadas en mujeres con enfermedades reumatológicas autoinmunes en periodo de gestación y que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor; así como sobre el neonato.

Para esto se recolectaron datos de 47 gestantes que consultaron a la clínica de Alto riesgo del Hospital del Ginecología y Obstetricia del IGSS Pamplona, siendo la edad promedio de 31 años (± 6.6 DE años) con mayor frecuencia de casos. Alijotas-Reig y Esteve - Valverde, 2016¹⁶ explican en su publicación que estas enfermedades se presentan habitualmente entre los 18 y los 40 años y pueden desarrollar un curso crónico. Por tanto, no es de extrañar que la gestación y las ERA puedan coincidir en el mismo grupo poblacional –mujeres de edad fértil.

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes conforman un amplio grupo de entidades con trastornos muy variables en su expresión fenotípica. No obstante, tienen en común la presencia de inflamación localizada y sistémica, o ambas, que provoca daños característicos en el tejido conjuntivo y órganos internos.¹ En general, el 5 %- 7% de la población las padece y suelen afectar principalmente a la población joven de sexo femenino que se encuentra en edad reproductiva.⁴

Con los resultados encontrados en el presente estudio se ha logrado identificar que el trimestre con mayores complicaciones es durante el segundo con un 55.3%. Dato que coincide con el estudio realizado por Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M., que describen que después de las 20 semanas tanto SAF como LES tienden a exacerbarse y en relación con el perfil inmunológico, el anticuerpo lúpico es el principal predictor de trombosis y pérdidas fetales recurrentes antes de la semana 24 de gestación.⁶

Otra de las características de la población estudiada es que el 100% es no indígena, puesto que al momento de hacer la entrevista todas se identificaron con esta ascendencia. A diferencia del estudio de García-García CO, Yupe Ramírez LO, Vaquias Xajil IP, Xinico Yos GJ.¹¹ en el estudio de enfermedad autoinmune múltiple señalan que los grupos étnicos más susceptibles son afroamericanos, hispanos, asiáticos e indígenas norteamericanos los cuales

presentan de dos a tres veces más probabilidad de padecer estas enfermedades, principalmente mujeres.

En relación a las enfermedades reumatológicas autoinmunes la edad gestacional en este estudio la de mayor frecuencia es el SAF 57.4%, seguida por AR con 27.6%. Avcin- Cimaz 2017⁹ señalan que el síndrome antifosfolípido se reconoce cada vez más como el estado de hipercoagulación adquirida más común de etiología autoinmune y puede ocurrir como una entidad clínica aislada (SAF primario) o en asociación particularmente con lupus eritematoso sistémico (LES).

Otro de los hallazgos en el estudio es que dentro de las patologías menos frecuentes están el LES con 10.6% y Esclerodermia 4.2%. En contraste con la divulgación científica de Pérez Rodríguez A, Arnáez Solís R., 2018¹³ quienes concluyeron que las anteriormente citadas forman parte de las enfermedades autoinmunes maternas más frecuentes en España.

Dentro de la población de estudio un 78.7% no presentó complicaciones aún con diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune. En cotejo con el estudio realizado por Danza A, Ruiz-Irastorza y Khamashta M., 2016⁶ PROMISSE se realiza el seguimiento de una corte de 389 gestantes con LES inactivo y confirma que un 81% de los embarazos no presentaron complicaciones. En efecto la mayoría de las participantes con niveles bajos o nulos de actividad de la enfermedad evoluciona favorablemente durante el embarazo.

A pesar de que Cervera y Carmona 2015¹⁵ señalan en su estudio que las pacientes con diagnóstico de SAF y LES tienen mayor tendencia a exacerbar la enfermedad y esto predisponer a preeclampsia, aborto y muerte fetal hasta un 30% más que las gestantes sanas.

En efecto, la preeclampsia con 21.8% fue la complicación más frecuente en gestantes con diagnóstico de SAF, con una frecuencia de 5, seguida por AR y LES con 2 cada una. Coincidiendo con lo descrito por Pérez Rodríguez A, Arnáez Solís R., 2018¹³ que la preeclampsia es la complicación más frecuente durante el embarazo y el puerperio, en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.

Una de las limitaciones del presente estudio fue no ser de tipo longitudinal, impidiendo conocer por edad gestacional la complicación neonatal y perinatal en un 76.6%. Por otra parte el

23.4% de las complicaciones en esta población fue la prematurez presentándose en 6 pacientes con SAF, 3 con AR y 2 con LES respectivamente. Según lo descrito por Cervera R., Carmona F. 2015¹⁵ estas se relacionan principalmente con la presencia de LES y SAF, también pueden influir sobre el neonato RCIU en 10 al 23% y la prematurez entre un 20 y 50%.

Respecto al desenlace del embarazo, 51.6% no se pudo observar debido a la falta de seguimiento durante el período de estudio y la edad gestacional de las participantes. El segundo más frecuente fue cesárea 31.9% y el tercero, parto eutócico simple con 17.2%. El riesgo de complicaciones como el nacimiento pre término y la restricción del crecimiento intrauterino pueden ser entre 2 y 8 veces más frecuente en las pacientes con LES y SAF respecto a la población general.⁶ Lo que podría explicar la mayor ocurrencia de cesáreas, tomando en cuenta que la complicación amerita esta vía.

El SAF, LES, AR y Dermatomiocitis se asocian con diversas complicaciones maternas y fetales, siendo la más común la preeclampsia y prematurez respectivamente, por lo que coincide con la revisión hecha por Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. 2016.⁶

7. CONCLUSIONES

- 7.1 Las gestantes con enfermedad reumatológica autoinmune bajo tratamiento inmunosupresor, en su mayoría tiene una edad que oscila entre los 30 a 39 años.
- 7.2 El segundo trimestre fue el de mayor frecuencia respecto a las complicaciones perinatales.
- 7.3 La complicación materna más frecuente de gestantes con enfermedad reumatológica autoinmune bajo tratamiento inmunosupresor fue la preclamsia, presentándose en dos de cada diez gestantes.
- 7.4 Alrededor de una de cada cinco gestantes presentaron complicaciones perinatales.
- 7.5 Las complicaciones en neonatos de madres con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor se presentaron en uno de cada cuatro.
- 7.6 Cinco de cada diez embarazos de pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor no resolvieron durante el estudio, por la edad gestacional.
- 7.7 Tres de cada diez embarazos tuvieron desenlace con cesárea, y uno de cada diez con parto eutócico simple.

8. RECOMENDACIONES

- 8.1 A los médicos de consulta externa de alto riesgo, enfocar un seguimiento integral en las gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes para instaurar de manera oportuna el tratamiento respectivo y así prevenir complicaciones perinatales.
- 8.2 Hacer conciencia al personal médico que atiende a gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes, dar plan educacional de lo importante que es el adecuado apego al tratamiento para prevenir complicaciones neonatales al resolver el embarazo tanto por parto eutócico simple como cesárea.
- 8.3 Que los datos obtenidos en esta investigación puedan servir de base para la actualización de protocolos vigentes en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.
- 8.4 Los resultados en esta investigación pueden ser de gran aporte y antecedentes para futuros estudios e investigaciones de complicaciones perinatales y neonatales de gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes dentro del seguro social que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor. Esto por parte del programa de investigación de la escuela de estudios de post grado (USAC), tanto para Medicina interna, Pediatría y Ginecoobstetricia.

9. APORTES

Este estudio permitió documentar las principales complicaciones perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas bajo tratamiento inmunosupresor.

Esta investigación se encontrará disponible en la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas, en el Hospital Ginecología y Obstetricia del IGSS Pamplona y en el Departamento de Capacitación y Desarrollo del IGSS, por lo que podrá ser utilizada como fuente de referencia para otras investigaciones y de apoyo en el tratamiento de este grupo de pacientes por sus médicos tratantes o especialistas.

Se buscará publicar los resultados de esta investigación, en la Revista del Colegio de Médicos de Guatemala.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A, Levine S, Rosen A. Enfermedades inflamatorias reumáticas. En: Hammer G, McPhee, S. Fisiopatología de la enfermedad [en línea]. México: McGrawHill/Interamericana; 2015 p.719-739 [citado 19 Mayo 2019]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1584§ionid=103058954#undefined>.
2. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. Revis Colom Reum [en línea]. 2018 [citado 19 Mayo 2019]; 25(4): 245-256. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812318300951?via%3Dihub>
3. Toro Gutiérrez C, Quintana Duque M, Escobar M, Cañas Dávila C, Iglesias Garrama A, Restrepo J. et al. Enfermedad reumatológica y embarazo. Revis Colom Rum [en línea]. 2007 [citado 21 Mayo 2019]; 14(1): 54-65. Disponible en: <https://www.yumpu.com/es/document/read/48242457/enfermedad-reumatologica-y-embarazo-revista-colombiana-de->
4. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados de Reumatología Pediátrica de la SERPE al año 2020. 3ª ed. [en línea] [citado 3 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia-0>
5. Chang C. The pathogenesis of neonatal autoimmune and autoinflammatory diseases: a comprehensive review. J Transl Autoimmun [en línea] 2013 [citado 22 Mayo 2019]; 41(1): 100-110. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841113000127?via%3Dihub>
6. Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Pregnancy in systemic autoimmune diseases: myths, certainties and doubts. Med Clin [en línea]. 2016 [citado 22 Mayo 2019]; 147(7): 306-312. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775316300148?via%3Dihub>
7. Barsalou J, Jaeggi E, Laskin CA, Brown P, Tian SY, Hamilton RM. Prenatal exposure to antimalarials decreases the risk of cardiac but not noncardiac neonatal lupus: a single-centre cohort study. Rheumatology [en línea] 2017 [citado 23 Mayo 2019]; 56 (9):1552-1559. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/9/1552/3864025>
8. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, Lojacono A, Motta M, Fazzi E, et al. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on fetal outcomes. Lupus [en línea] 2014 [citado 23 Mayo 2019]; 23 (6): 507-517. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24763535/>
9. Avcin T, Cimaz R, Silverman D, Cervera R, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. National Library of Medicine [en línea] 2017 [citado 23 Mayo 2021] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18955411/>

10. Couture J, Bernatsky S, Scott S, Pineau CA, Vinet E. Brief Report: Risk of childhood rheumatic and nonrheumatic autoimmune diseases in children born to women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* [en línea] 2018 [citado 23 Mayo 2019]; 70(11):1796-1800. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.40570#citedby-section>.
11. García-García CO, Yupe Ramírez LO, Vaquias Xajil IP, Xinico Yos GJ. Enfermedad autoinmune múltiple. *Rev Med Interna* [en línea] 2015 [citado 23 Mayo 2019] 19 (02): 7-16. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981240/01.pdf>
12. Sapag Durán A, Nasswetter G. Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo. *Revista SAR* [en línea]. 2012 [citado 9 Sept 2018]; 4 (8): 62-70. Disponible en: http://revistasar.org.ar/revistas/2012/numero_4/actualizacion_riesgo.pdf
13. Pérez Rodríguez A, Arnáez Solís R. Complicaciones médicas durante el embarazo y puerperio. *Divulg Cien* [en línea]. 2018 [citado 9 Sept 2018]. Disponible en: <https://colegiodemedicos.es/wp-content/uploads/2018/07/Complicaciones-m%C3%A9dicas-durante-el-embarazo.pdf>
14. Longo DL, *Fauci* AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Principios de medicina interna. 18 ed. México: Mc Graw Hill; 2012.
15. Cervera R., Carmona F. Embarazo y Enfermedades Autoinmunes Sistemicas. *Med Int* [en línea]. 2015 [citado 27 Sept 2018]; 38(3): 93-94. Disponible en: http://revistasar.org.ar/revistas/2007/numero_1/articulos/editorial.pdf
16. Esteve – Valverde E, Alijotas – Reig J, Síndrome Anti fosfolípido Obstétrico. *Rev. Clínica Española* [en línea]. 2016 [citado 20 Ago 2019]; 1(135): 135 – 145 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256515002283?via%3Dihub>
17. Aguirre Zamorano M A. Síndrome Antifosfolípido y embarazo. *Rev. chil obstet ginecol* [en línea]. 2005 [citado 20 Ago 2019]; 67(3): 196-202 Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000300005
18. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 1996 [citado 20 Sept 2019] 174 (5): 253-57. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/314/7076/253>
19. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. [en línea]. 1996 [citado 30 Sept 2019]; 174 (5): 1584-89. Disponible en [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(96\)70610-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(96)70610-5/fulltext)
20. Franklin RD, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum Reprod* [en línea]. 2002 [citado 30 Sept 2019]; 17(11): 2981-85. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/17/11/2981/635331>
21. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* [en línea]

- 2009 [citado 30 Sept 2019]; 36(2): 279–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19208560/>
22. Ware Branch D, Md and Grosvenor Eller, A. Antiphospholipid syndrome and thrombosis, semin thromb hemost Clin Obstet Gynecol [en línea]. Diciembre 2006, [citado 30 Sept 2019]; 25(3): 861-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17082681/>
 23. Sanchez-Manubens J, Ortiz-Santamaria V, Coll Sibina M T. Recién nacidos de madre con enfermedad autoinmunitaria. Experiencia en un hospital comarcal. Reumatol Clin [en línea]. 2013 [citado 30 Ene 2019]; 9(3):161–165. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-recien-nacidos-madre-con-enfermedad-articulo-S1699258X12002501>
 24. Stone S, Khamashta MA, Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility. Drug Saf [en línea] 2012 [citado 20 Sept 2019]; 25(8): 545-51. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200225080-00001#citeas>
 25. Lee J. Pregnancy and rheumatoid arthritis. J Rheumatol Res [en línea]. 1997 [citado 23 Ago 2019]; 23(1): 195-212. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889857X05703239>
 26. Luppi P. How immune mechanisms are affected by pregnancy review. Vaccine [en línea] 2003 [citado 20 Sept 2019]; 21(24): 3352-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X03003311?via%3Dihub>
 27. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. En: Symposia of the Society for Experimental Biology. 1953 [citado 01 Ago 2019]; Disponible en: <https://www.scienceopen.com/document?vid=d66cb799-1041-4ed0-81c6-c3d639a78be5>
 28. González Naranjo LA, Restrepo Escobar M. Telerreumatología: contexto previo, actual y futuro, desde la experiencia de una institución en Colombia. Rev Colomb Reumatol [en línea]. 2011 [citado 01 Ago 2019]; 28: 159-60. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374>
 29. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in pregnancy. Boletín de prácticas de la ACOG [en línea]. 2018 [citado 01 Ago 2019]; 132(1): e1-e17 Disponible en: [https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2018/07000/ACOG_Practice_Bulletin_No__1_96__Thromboembolism_in.54.aspx#:~:text=Women%20who%20are%20pregnant%20or,wo men%20\(4%E2%80%9339\).](https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2018/07000/ACOG_Practice_Bulletin_No__1_96__Thromboembolism_in.54.aspx#:~:text=Women%20who%20are%20pregnant%20or,wo men%20(4%E2%80%9339).)
 30. Chan WS, Chunilal SD, Ginsberg AS. Antithrombotic therapy during pregnancy. Semin Perinatol [en línea]. 2001 [citado 01 Ago 2019]; 25(3):165-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000501800276?via%3Dihub>
 31. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L. Lack of antifactor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. Haemostasis [en línea]. 1993 [citado 01 Ago 2019]; 23(6):314-20. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/216894>

32. Melissari E, Parker Cj, Wilson NV. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* [en línea]. 1992 [citado 01 Ago 2019]; 68(6):652-6 Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0038-1646338>
33. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA. Changes in the pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 1999 [citado 01 Ago 2019]; 81(5 Pt 1):1113-7. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(99\)70091-8/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(99)70091-8/fulltext)
34. Sephton V, Farquharson RG, Topping J. A longitudinal study of maternal dose response to low molecular weight heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. [en línea]. 2003 [citado 01 Ago 2019]; 101(6): 1307-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029784403003405?via%3Dihub>
35. Blomback M, Bremme K, Hellgren M. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* [en línea]. 1998 [citado 10 Ago 2019]; 9(4): 343-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9690805/>
36. Pérez Gómez A. Therapeutic protocol of pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid síndrome. *Pol Arch Intern Med* [en línea]. 2017 [citado 10 Ago 2019]; 127(2):115-121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28120818/>
37. Turpie AFF, Gent M, Laupacis A. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* [en línea]. 1993 [citado 10 Ago 2019]; 329: 524-529. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199308193290802>
38. Rowan JA, Mc Cowan LM, Raudkivi PJ. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2002 [citado 14 Ago 2019]; 185(3): 633-637. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937801394061>
39. Branch DW, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. [citado 15 Ago 2019] ; 101 (6) : 1333-1344. Disponible en : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029784403003636?via%3Dihub>
40. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* [en línea]. 2001 [citado 15 Ago 2019]; 6: 1134-1140 Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2003.00272.x>
41. Del Junco DJ, Annegers JF, Coulam CB. The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function. *Rheumatology* [en línea]. [citado 20 Ago 2019]; 28(1): 33. Disponible en : https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/XXVIII/suppl_1/33/1802968?redirectedFrom=fulltext
42. Guthrie KA, Dugowson CE, Voigt LF. Does pregnancy provide vaccine-like protection against rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* [en línea]. 2010 [citado 20 Ago 2019]; 62(7):1842-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.27459>

43. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum* [en línea]. 2003 [citado 22 Ago 2019]; 33 (2): 72–82. doi: [https://10.1016/S0049-0172\(03\)00084-2](https://10.1016/S0049-0172(03)00084-2)
44. Marder W, Somers EC. Is pregnancy a risk factor for rheumatic autoimmune diseases? *Curr Opin Rheumatol* [en línea]. 2014 [citado 23 Ago 2019]; 26(3): 321–328. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2014/05000/Is_pregnancy_a_risk_factor_for_rheumatic.13.aspx
45. Clowse MEB, Magder LS, Witter F. et al. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* [en línea]. 2005 [citado 23 Ago 2019]; 52(2):514-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20864>
46. Ostensen M, Villiger P, Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* [en línea]. 2002 [citado 24 Ago 2019]; 11(6): A437-A446. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997211002874?via%3Dihub>
47. Golding A, MD, Uzma J, Giles T. Rheumatoid Arthritis and reproduction. *Rheum Dis Clin North Am* [en línea]. 2007 [citado 25 Ago 2019]; 33(2):319-43 Disponible en: <https://www.webmd.com/rheumatoid-arthritis/family-planning-and-rheumatoid-arthritis#:~:text=Experts%20disagree%20on%20whether%20rheumatoid,and%20fatigue%20are%20possible%20reasons.>
48. Clowse M E. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* [en línea]. 2007 [citado 25 Ago 2019]; 33(2): 237. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2745966/>
49. Moroni G, Quaglini S, Banfi G. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* [en línea]. 2002 [citado 25 Ago 2019]; 40(4):713-20. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-in-women-with-systemic-lupus-erythematosus>
50. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum* [en línea]. 2005 [citado 30 Ago 2019]; 52(2):514-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20864>
51. Goicoechea García C. Metotrexato: novedades sobre un clásico; farmacología del metotrexato. *Reumatol Clín* [en línea]. 2016 [citado 02 Sept 2019]; 11(1): 3-7. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X1699258X16545643&r=273>
52. López Valdéz JA, Castro Cáyotl D M, Venegas Vega C A. Nuevas hipótesis embriológicas, genética y epidemiología de la gastrosquisis. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [en línea]. 2011 [citado 10 Sept 2019]; 68 (3): 245-252. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000300010&lng=es.
53. Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou I, Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. *Haemostasis* [en línea]. 2000 [citado 11 Sept 2019]; 30(5): 243-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251331/>

54. Sapag Durán AM. Nasswetter. Riesgo de drogas antirreumáticas frecuentemente usadas durante el embarazo. Rev Arg Reumatol [en línea]. 2012 [citado 11 Sept 2019]; 23(4): 62-70 Disponible en: http://revistasar.org.ar/revistas/2012/numero_4/actualizacion_riesgo.pdf
55. Constitución Política de la República de Guatemala, reformada por Acuerdo Legislativo No. 18-93. [en línea]. Guatemala; 1993 [citado 11 Sept 2019]. Disponible en: https://www.oas.org/juridico/mla/sp/gtm/sp_gtm-int-text-const.pdf
56. Guatemala. Congreso de la República. Código de Salud Decreto 90 1997, octubre 02, establece los principios generales y fundamentales del sector salud; Consejo Nacional de Salud; financiamiento; formación y capacitación de los recursos humanos en salud. [en línea]. Guatemala: El Congreso; 2001 [citado 11 Sept 2019]. Disponible en: https://asisehace.gt/media/gt_codigo_salud_90_97.pdf
57. Guatemala. Congreso de la República. Ley Orgánica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Decreto 295 [en línea] Guatemala: El Congreso; 1946 [citado 11 Sept 2019]. Disponible en: [http://www.ilo.org/dyn/travail/docs/2058/GUA-Decreto295-46-InstitutoSeguridadSocial\[1\].pdf](http://www.ilo.org/dyn/travail/docs/2058/GUA-Decreto295-46-InstitutoSeguridadSocial[1].pdf)
58. Molinero C, Prada D, Torres R, Polimiositis – Dermatomiositis y Embarazo. Rev. Cub Reumatol [en línea] 2013 [citado 22 Mayo 2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962013000200008#:~:text=La%20enfermedad%20puede%20anteceder%2C%20presentarse,puede%20remitir%20despu%C3%A9s%20del%20parto.

11. ANEXOS

11.1 Anexo 1 Consentimiento informado

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Consentimiento informado
Alesky Merary Cárcamo Morales

Soy estudiante del séptimo año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Con el presente estudio busco describir la complicaciones perinatales en gestantes con enfermedad reumatológica autoinmune que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor en la unidad de consulta externa en la clínica de alto riesgo del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Pamplona. Antes la paciente recibirá una explicación detallada sobre lo que se busca con el estudio y cómo será recabada la información.

Se busca incluir en el estudio a las gestantes que acudan a la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Pamplona, que tengan diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune y se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria y no tiene ninguna relación con los servicios a los que tiene derecho a recibir la paciente por ser derechohabiente del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Las condiciones en las que será atendida la paciente serán las mismas tanto si participara en el estudio como si decide no hacerlo.

El procedimiento que se llevará a cabo es la descripción de las complicaciones perinatales más frecuentes en gestantes con diagnóstico de enfermedad reumatológica autoinmune que se encuentren bajo tratamiento inmunosupresor.

He sido invitada a autorizar mi participación en la investigación: "Complicaciones Perinatales en Gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo Tratamiento

Inmunosupresor”. Estudio cuantitativo y descriptivo de serie transversal de casos a realizar en gestantes de la consulta externa de la clínica de alto riesgo del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Pamplona, septiembre – octubre 2019.

He leído y comprendido la información proporcionada o que me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirar mi autorización a mi participación en la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi atención médica durante la consulta.

Nombre _____

Firma o impresión dactilar _____

Fecha _____

<p>Investigadora: Alesky Merary Cárcamo Morales</p>

11.1 Anexo 2 Boleta de recolección de datos

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

“COMPLICACIONES PERINATALES EN GESTANTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR”

No. de Registro _____ Ocupación _____ Edad _____

Lugar de origen _____ Raza _____

Alfabeta sí _____ no _____

Recibió Asesoramiento Preconcepcional sí _____ no _____

Semanas de gestación _____

Diagnóstico: LES _____ SAF _____ AR _____ Otras _____

Año de diagnóstico: _____

Hipertensión gestacional Sí _____ No _____ **Peso de la Madre:** Bajo _____ Normal _____
Sobrepeso _____

Antecedentes:

Obstétricos: Gestas: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____

Hijos vivos: _____

Perinatales: Muertes fetales _____ RCIU: _____ Labio leporino: _____

Parto a término _____

Complicaciones neonatales:

Peso al nacer: < 1900 gramos _____ >1900 _____ < 2400 gramos _____

>2400 gramos _____ Cardiopatía sí _____ no _____

Esquema de Medicamento y dosis de terapia inmunosupresora durante el embarazo

Lleva usted control de la enfermedad con especialista particular. Sí _____ No _____.

El esquema de medicamentos es administrado por el IGSS Sí _____ No _____

Esteroides: _____

Metotrexate _____

Azatioprina _____

Hidroxicloroquina _____

Terapia monoclonal _____

Heparina de bajo peso molecular _____

Aspirina _____

Dexametasona _____

Betametasona _____

Otros inmunosupresores _____ dosis _____

¿En el último mes ha olvidado tomar sus medicamentos? Sí _____ No _____

Si la respuesta anterior fue sí, responda cuántas veces ha ocurrido _____



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 07/08/2021	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)	
Título del trabajo de graduación: Complicaciones perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor		
Autor - DPI: 2343763090101	Autor - Registro E.: 200922769	Autor : Alesky Merary Cárcamo Morales
Bibliotecario que reviso las referencias: Alba Dely Ramos Méndez		
Asesor: Guilber Alexander García Rodas		

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:

<http://bibliomed.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=7bcf7&id=600&od=f8187>



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: TCOGG00119 01

Modalidad: _____

Título preliminar del trabajo de graduación: **Complicaciones perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor.**

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: Dr. Cesar Oswaldo García García

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dr. Guilber Alexander García Rodas	4150-6540	guilbergarcia@gmail.com
Revisor	Dr. Cesar Oswaldo García García	5316-5758	Cgarcia2337@medicina.usac.edu.gt
Co asesor (si fuera necesario)			

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
24 de febrero 2021	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		
15 de marzo 2021	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		
24 de abril 2021	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		
28 de mayo 2021	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		
6 de junio 2021	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		
21 de junio 2021	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		
16/Ago/2021	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		

Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: TCOGG00119 01

Modalidad: _____

 Título preliminar del trabajo de graduación: **Complicaciones perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor.**

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: Dr. Cesar Oswaldo García García

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dr. Guilber Alexander García Rodas	4150-6540	guilbergarcia@gmail.com
Revisor	Dr. Cesar Oswaldo García García	5316-5758	Cgarcia2337@medicina.usac.edu.gt
Co asesor (si fuera necesario)			

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
25/09/21	Dr. Guilber Alexander García Rodas Méd. Ginecología y Obstetricia Código 11.655		
20/10/21	Dr. Guilber Alexander García Rodas Méd. Ginecología y Obstetricia Código 11.655		
25/10/21	Dr. Guilber Alexander García Rodas Méd. Ginecología y Obstetricia Código 11.655		
20/04/22	Dr. Guilber Alexander García Rodas Méd. Ginecología y Obstetricia Código 11.655		
21/05/22	Dr. Guilber Alexander García Rodas Méd. Ginecología y Obstetricia Código 11.655		
15/06/22	Dr. Guilber Alexander García Rodas Méd. Ginecología y Obstetricia Código 11.655		
18/07/22	Dr. Guilber Alexander García Rodas Méd. Ginecología y Obstetricia Código 11.655		



Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: TCCGG00119.01

Modalidad: _____

Título preliminar del trabajo de graduación: **Complicaciones perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor.**

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: **Dr. Cesar Oswaldo García García**

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Los casillos se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para demostrar que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dr. Guilber Alexander García Rodas	4150-6543	guilbergarcia@gmail.com
Revisor	Dr. Cesar Oswaldo García García	5116-5758	Cgarcia2327@medicina.usac.edu.gt
Co-asesor (o más)			

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co-asesor
27/07/22	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		
30/Agosto/2022	Dr. Guilber Alexander García Rodas MSc. Ginecología y Obstetricia Colegiado 15,655		



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Hospital de Gineco Obstetricia

Dirección Médica

Oficio No. DMH 2183/2019

Caso No. 20190039532

Guatemala, 07 de marzo de 2019

Estudiante

Alesky Merary Cárcamo Morales

Carné No. 200922769

DPI 2343 76309 0101

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

Presente

Estimada Estudiante:

De manera atenta y en atención a su Oficio sin número de fecha 06 de marzo de 2019, me permito informarles que esta Dirección Médica no tiene ningún inconveniente para que pueda realizar su trabajo de campo que lleva por título "Complicaciones perinatales de pacientes embarazadas con enfermedades reumatológicas autoinmunes" como parte del trabajo de graduación; por lo que deberá abocarse con el Jefe de Departamento Clínico, a efecto de coordinar lo solicitado.

Asimismo, me permito indicarle que previo a iniciar dicho trabajo, deberá efectuar los trámites correspondientes, ante el Departamento de Capacitación y Desarrollo de la Institución.

Atentamente,



Dr. Carlos Alfredo Martínez Arredondo

Director Médico Hospitalario

carlos.martinez@igssgt.org



CAMA/Brenda G.



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Subgerencia de Recursos Humanos
Departamento de Capacitación y Desarrollo
Programa de Formación de Médicos Generales y Especialistas

FORMULARIO PARA SOLICITAR AUTORIZACIÓN DE ESTUDIOS DE TESIS

Guatemala, 11 de Marzo de 2019

Yo Alesky Merary Cárcamo Morales estudiante de la
Universidad de San Carlos de Guatemala, de la Facultad de Ciencias Médicas, por este
medio solicito sea autorizado realizar mi trabajo de tesis en la Unidad:
_____ del Instituto
Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), cuyo tema aprobado es:
Complicaciones Perinatales de Pacientes Embarazadas
con Enfermedades Reumatológicas Autoinmunes siendo mi asesor Institucional
_____.

Comprometiéndome a cumplir con la reglamentación vigente para estudios de investigación, así
como a entregar 07 ejemplares de la tesis en el Departamento de Capacitación y Desarrollo.

(f) Alesky Merary Cárcamo Morales
Nombre y firma del Estudiante

(f) Guilber Alexander García Rodas
Dr. Guilber Alexander García Rodas
M.C. Ginecología y Obstetricia
Colegiado 18.885
Nombre y firma del Asesor (Sello)

(f) César O. García
Nombre y firma del Revisor (Sello)
César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950

(f) Dr. Mainor O. Álvarez Jordán
JEFE DE DEPARTAMENTO CLÍNICO
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA S.S.
Nombre y firma de Jefe de Depto. (Sello)

(f) Dr. Pablo Pineda
DIRECTOR MEDICO HOSPITALARIO
Nombre y firma de la Unidad (Sello)

IGSS
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO CLINICO
L.G.S.S.

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA
DIRECTOR MEDICO HOSPITALARIO

USO EXCLUSIVO DEL DEPARTAMENTO DE CAPACITACIÓN Y DESARROLLO

El Departamento de Capacitación y Desarrollo hace constar que la información requerida en este
formulario (firmado y sellado por el revisor, asesor y Jefe y/o Director) ha cumplido a cabalidad, y
para los usos que al interesado convenga se firma y sella.

Guatemala, octubre de 2021

Universidad San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

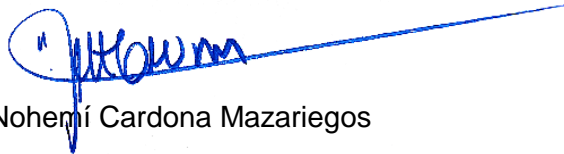
Presente

Por este medio le informo que la estudiante: **Alesky Merary Cárcamo Morales**, con número de carné: 200922769, quien ha concluido satisfactoriamente con las enmiendas y recomendaciones de la Tesis titulado:

**“COMPLICACIONES PERINATALES EN GESTANTES CON ENFERMEDADES
REUMATOLÓGICAS
AUTOINMUNES BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR”**

Por lo que solicito continuar con los trámites correspondientes, la estudiante corrigió los cambios sugeridos de ortografía, redacción, formato y estilo.

Le saluda muy atentamente,





Ruth Nohemí Cardona Mazariegos

Licenciada en Letras

Colegiada 12 498

Ruth Nohemí Cardona Mazariegos
**Licenciada en Letras
Colegiada 12,498**

 USAC TRICENTENARIA <small>Universidad de San Carlos de Guatemala</small>	UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS COMITÉ DE BIOÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD	 Comité de Bioética <small>en Investigación en Salud</small>
---	---	--

DICTAMEN BIOÉTICO

Código: 189-2019

Fecha de ingreso: 15/10/2019

Fecha de dictamen: 16/01/2020

Número de evaluación: primera rev.

1. **Título del proyecto:** Complicaciones Neonatales y perinatales en gestantes con enfermedades reumatológicas autoinmunes bajo tratamiento inmunosupresor. Estudio de casos en la clínica de alto riesgo de la Consulta externa en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS, Pamplona.
2. **Nombre del investigador (es):** Alesky Merary Cárcamo Morales
3. **Tutor (s) responsable (s):** Dr. Guilber Alexander García Rodas y Dr. César Oswaldo García García
4. **Autorización institucional:** (Lugar donde se realizará la investigación)

Si ☒ No ☐ Incompleto ☐

5. **Autorización metodológica:** (Para estudiantes de grado se refiere a la autorización del tutor; en los años de la carrera donde existe el comité de revisión metodológica, debe presentarse el aval del mismo; tesis debe llevar el aval de la Coordinación de Trabajos de Graduación; estudiantes de postgrado, aval del asesor y revisor).

6. **Aval de bioseguridad (Si aplica):**

Si ☐ No ☐ NA ☒

7. **Dictamen:**

Aprobado: ☒

8. **Opinión y recomendaciones:**

Por la importancia y el valor social que tiene la realización del estudio, este comité solicita tanto a la persona encargada de la revisión como a la del asesoramiento, oriente y proporcione el acompañamiento

necesario, así como la vigilancia del buen desempeño y realización de la investigación.

Con base a lo anterior el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala está en toda la facultad de solicitar en cualquier momento información del desarrollo del proceso investigativo.

Metodológicas:

El estudio fue **aprobado**, aunque solicitamos incorporen las sugerencias para la mejora del mismo, ya no es necesario que reingrese al comité.

- Mejorar la descripción y redacción del problema ya que es ambigua. Ejemplo en el párrafo donde habla de ...lupus neonatal y cardiopatías congénitas..... Labio leporino y paladar hendido... se entiende como que lo anterior es parte de las cardiopatías congénitas.
- Ampliar la pregunta general para que abarque las específicas, la pregunta número 3 es equivalente a la pregunta general.
- En la justificación se habla de producto del embarazo, se sugiere la utilización de un término que no puede plantearse sin el diagnóstico patológico del feto.
- Revisar en antecedentes la duplicación de información, corregir las palabras cortadas abor-tos, es-taba entre otros.
- Unificar conceptos EAI o ERAS ya que se presta a confusión y no se encuentra en la Operacionalización de las variables.
- Verificar superíndice en el párrafo 2 de la página 14 suplementación con calcio.....esta equivocado.
- Cuando menciona la utilización de Metrotexate, menciona que es imperativo su uso y este es delicado porque es un fármaco categoría X durante la gestación, mejorar la redacción.
- Cuando escribe azatioprina...revisar superíndice al igual que en el párrafo donde menciona "Los datos sobre el uso de agentes biológicos durante el embarazo y la lactancia provienen....."
- En el segundo párrafo donde describe Lupus Neonatal, comocar autor, fecha de realización y datos relevantes de la investigación, evitar utilizar la expresión "un estudio realizado en un centro....."
- Debe de incorporar Técnica de Muestreo y selección de sujetos de investigación.
- En la descripción de la población incluye diagnósticos no descritos en el protocolo.
- Cronograma de actividades modificarlo para adecuar fechas de trabajo de campo

Bioéticas:

Categoría de Riesgo I

- Debe de eliminar datos sensibles de la boleta de recolección de datos.

9. Firma(s)


Dra. Lucía Eleonora Terrón Gómez.
Coordinadora