

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



SILVIA MARIA RIVERA TAMBITO

Tesis

Presentada ante las autoridades de la

Escuela de Postgrado de la

Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología

Para obtener el grado de

Maestra en ciencias Médicas con Especialidad en Reumatología

Mayo 2015

Agradecimientos

- A Dios por haberme guiado y permitido alcanzar una meta más.
- A mi querido esposo Tony por ser un compañero perseverante y estar ahí siempre en los buenos y malos momentos, gracias por ser la fuerza y el empujón extra que necesitamos para no caer y seguir adelante, gracias por ser la luz en el camino cuando todo era nublado.
- A mi hija Lis Antonella por acompañarme 9 meses durante mi formación y el resto del tiempo en las tardes y noches de estudio, gracias por ser la fuerza y el motor para seguir adelante.
- A mis padres por todo el apoyo a lo largo de la carrera, Muy en especial a mi mamá.
- A mis hermanas por su apoyo incondicional.
- A mi querida suegra Elba Elizabeth Archila Vda. De Roldán por el apoyo incondicional que siempre me ha brindado.
- A la Universidad de San Carlos de Guatemala por ser mi casa de estudios y haber contribuido a mi formación.
- Al Hospital Roosevelt por abrirme las puertas y por brindarme una gran formación no solo académica si no de crecimiento personal.
- A mis maestros doctores Maynor Alberto Herrera, Edgar Ricardo Arreola, Alejandro Jovel y Marlene Carcamo por su invaluable ayuda, guía, asesoramiento y por compartir su conocimiento con mi persona.
- A los pacientes que participaron en el estudio por su colaboración y ser fuentes para generar conocimiento.
- A todos muy agradecida.

INDICE DE CONTENIDOS

	Página
I INTRODUCCION.....	1
II ANTECEDENTES.....	3
III OBJETIVOS.....	13
IV MATERIALES METODOS.....	14
V RESULTADOS	23
VI DISCUSION Y ANALISIS.....	26
VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	38
VIII ANEXOS	42

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla No. 1 Características Demográficas / complicaciones y desenlace materno-fetal en una serie de pacientes con Enfermedades Reumáticas, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.....	30
Tabla No. 2 Terapia Inmunosupresora usada al momento de la concepción en una serie de pacientes con Enfermedades Reumáticas, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.....	31
Tabla No. 3 Terapia usada durante el periodo gestacional en una serie de pacientes con Enfermedades Reumáticas, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt.....	32

INDICE DE GRAFICAS

Grafica No. 1 Distribución por porcentajes de pacientes con enfermedad reumática y embarazo vistas en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014.....	Pág. 33
Grafica No.2 Distribución por porcentajes del desenlace gestacional según enfermedad reumática en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014.....	33
Grafica No.3 Distribución por porcentajes de vía de resolución del parto según enfermedad reumática en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014	34
Grafica No.4 Distribución por porcentajes del desenlace gestacional según enfermedad reumática en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014.....	34
Grafica No.5 Características ponderales de los recién nacidos según enfermedad reumática en la unidad de reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014.....	35
Grafica No.6 Porcentaje de pacientes que afirmo haber recibido educación preconcepcional en algún momento desde que se realizo el diagnóstico de la enfermedad.....	35

RESUMEN

Los embarazos en pacientes con enfermedades reumáticas son frecuentes, este hecho se favorece por la prevalencia de estas enfermedades en mujeres en edad fértil. El efecto del embarazo varía de acuerdo a la enfermedad, en algunos casos tiende a exacerbar la patología de base, mientras que en otros remite. Las enfermedades reumáticas en el embarazo representan un desafío importante. **Objetivo:** Determinar el comportamiento epidemiológico de pacientes con enfermedades reumáticas en etapa gestacional y conocer el desenlace materno fetal y enfoque terapéutico. **Metodología:** estudio de tipo observacional prospectivo en 55 pacientes con enfermedad reumática y embarazo, vistas en la unidad de reumatología de Hospital Roosevelt, entre junio 2013 a junio 2014. Se registraron las variables sociodemográficas, tiempo de evolución de la enfermedad, manifestaciones clínicas, gestas, abortos, cesáreas, hijos vivos, muertes fetales e hipertensión gestacional, preeclampsia, tipo de parto, peso al nacer, tratamiento inmunosupresor, dosis de esteroides al momento de la concepción, asesoramiento preconcepcional. Los datos fueron incluidos en una boleta, para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias relativas y porcentajes a partir de una base de datos de Excel. **Resultados:** se produjeron 48 embarazos con una razón de 2.92 embarazos paciente, el 81.25% nacieron vivos y sanos, 5 pacientes (12.82%) presentaron complicaciones maternas como: hipertensión, proteinuria y preeclampsia. Las pérdidas fetales alcanzaron el 17.94% con 7 abortos, y 3 (7.69%) muertes fetales. Desarrollaron partos pretérmino 9 (23%) y bajo peso al nacer 17 (45.84%). No se registraron muertes maternas. **Conclusiones:** Más del 80% de las mujeres con enfermedades reumáticas logran culminar el embarazo y tener nacimientos vivos y sanos.

I. INTRODUCCION

Las enfermedades reumáticas forman un conjunto de patologías en las que intervienen factores, inmunológicos, endocrinológicos y moleculares entre otros mecanismos que aún no conocemos ¹

El embarazo es una muestra de cómo todos esos mecanismos trabajan a favor de formar un nuevo ser, se sabe que durante el estado gestacional existen modificaciones transitorias del sistema endócrino e inmune con predominio en la inmunidad humoral y generación de anticuerpos sobre la inmunidad mediada por células. En algún momento de la evolución, en la necesidad de proteger la progenie los mamíferos desarrollamos mecanismos que nos permitieron completar el estado gestacional en el interior de nuestro organismo hasta el momento de la concepción. ²

El comportamiento del embarazo en las enfermedades reumáticas varía por ejemplo, la actividad de artritis reumatoide en general se ve disminuida durante el periodo gestacional. Otro escenario no muy favorable es el curso de Lupus eritematoso sistémico ya que durante el embarazo ocurren cambios que pueden producir acciones negativas en el feto y la madre, secundarias a exacerbación de la enfermedad. ⁷ Se ha estimado que el riesgo de activación de LES en el periodo gestacional va de un 40 a 50% y de estos alrededor de 50% de las mujeres tendrán actividad medible durante el embarazo. ^{7,10}

A lo largo de los años se ha manejado información controversial acerca si una mujer que padezca enfermedades reumatológicas deba quedar embarazada o no por el riesgo de abortos, pérdidas fetales, restricción en el crecimiento, complicaciones perinatales. Hoy se sabe gracias a varios estudios, 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.

Entonces a partir de la información ya generada surge la pregunta acerca de cuáles son las características epidemiológicas y socio demográficas de las pacientes con enfermedades reumáticas que presentan embarazo, así como cual es el desenlace materno-fetal.

Por lo que se realizó un estudio en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt, en pacientes con enfermedades reumáticas en la cuales se detectó: 55 mujeres con enfermedad reumática y estado gestacional, en el período de tiempo comprendido entre junio 2013 a junio del año 2014. De estas, 48 gestaciones culminaron y 7 gestaciones aun

están en curso, en orden de frecuencia Lupus Eritematoso sistémico fue el más representativo con un 31.25% (n=15), seguido de artritis reumatoide con un 29.15% (n=14), Lupus eritematoso sistémico con Síndrome Antifosfolípido Secundario en un 16.66% (n=8), Síndrome Antifosfolípido Primario 8.33% (4), Dermatomiositis 6.25% (3), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo y Artropatía Idiopática Juvenil con 2 pacientes cada uno que representa el (4.08%) de los casos.

Las limitaciones de este estudio se relacionaron con la disponibilidad de participación de los sujetos de la investigación así como de sus expedientes clínicos, y el tiempo de seguimiento de los pacientes.

II. ANTECEDENTES

Embarazo Normal

La progesterona, el cortisol, la prolactina y los estrógenos juegan un papel importante en el embarazo, La progesterona es la hormona esencial para el embarazo, inicialmente secretada en el cuerpo lúteo y posteriormente por la placenta en la semana 5 y 6 del embarazo, aumentando progresivamente hasta que ocurre el desprendimiento de placenta en el momento del parto. ^{1, 2, 3,7}

La placenta funciona como una barrera natural, creando una barrera inmunológica entre la circulación materna y fetal. Es importante mencionar el fenómeno de placentación (invasión del tejido y remodelación de las arterias espiraladas), en este momento se exponen los antígenos paternos del feto al sistema inmune materno donde ocurren una serie de procesos que evitan el rechazo del feto como primer paso el cambio de HLA-G no clásico que no expresa ni HLA de tipo I ni de tipo II, ese es el primer bloqueo luego la expresión de receptores inhibidores de células NK que hacen que se formen péptidos de baja afinidad para la unión de Factor de Necrosis Tumoral luego un paso muy importante el cambio de citocinas Th1 a Th2 esto hace al útero un sitio inmunológicamente privilegiado. ^{5, 6} Esto lo hace inhibiendo la producción de IFN γ , TNF α e IL-1.

Uno de los factores importantes en la inmunoregulación durante el embarazo es la abolición de la inmunidad mediada por células y el incremento de la producción de anticuerpos. Las hormonas también asumen un papel muy importante sobre el sistema inmune en el embarazo, sobre todo con la participación de estrógeno, partiendo de ahí la hipótesis de que el Lupus eritematoso sistémico se exacerba por el exceso de hormonas femeninas. Por otro lado la noradrenalina, adrenalina, y cortisol forman el eje hipotálamo-hipófisis adrenal. La principal acción de este eje es la supresión de TNF α derivada de macrófagos y la producción de IL-12 inhibiendo así la inmunosupresión mediada por células. ^{1, 5, 7}

Los estrógenos no tienen efecto directo sobre TNF α , aumentan la producción de cortisol y catecolaminas suprimiendo de manera indirecta el TNF α y la maduración de células B y la formación de anticuerpos. ⁷

Entonces, durante el embarazo normal se producen modificaciones en todas las facetas de la respuesta inmune, con activación de monocitos y granulocitos (que parecieran ser

las células más afectadas durante la gestación) que conducen a un ataque de células invasoras con una disminución de las células T y depresión de las NK así como disminución de citocinas Th1, logrando un equilibrio general entre la mejora y supresión con el propósito de dejar las defensas maternas intactas. Esta desregulación entre la inmunidad innata y adaptativa se piensa que es crucial para el mantenimiento de un embarazo exitoso.^{1, 7,8}

Efectos del Embarazo en Enfermedades Autoinmunes

Artritis Reumatoide

La actividad de la artritis reumatoide (AR) en general se ve disminuida durante el período gestacional, estudios retrospectivos han demostrado que la ocurrencia de este fenómeno se da en el 80% de las pacientes durante el primer trimestre, generalmente cuando ocurre la remisión suele persistir hasta que culmina el embarazo.⁶

La mejoría de AR durante el embarazo fue descrita inicialmente por el Dr. Philip Showalter Hench en 1938 el reportó la experiencia de 22 pacientes, 18 con AR describiendo disminución de la sintomatología en el 90%. Y así se han descrito en estudios recientes mejoría en la sintomatología de un 75-95%. Los posibles mecanismos de inducción a la remisión durante el embarazo en AR, podría ser el efecto endógeno de las hormonas femeninas así como la influencia de citocinas, sabemos que la respuesta celular predominante involucrada en la AR es laTh1, partiendo de que en el embarazo normal induce un incremento en la respuesta Th2 y suprime la respuesta Th1 esto podría explicar la mejoría. Otros factores que influyen en la disminución de neutrófilos polimorfonucleares en el líquido sinovial por alfafetoproteína disminuyendo consecuentemente la inflamación.^{6,7, 11}

Por otro lado en el periodo postparto existe una reactivación de la AR, hay reportes que evidencian la ocurrencia de este fenómeno de 3-5 veces más. Esto se podría explicar partiendo de que los niveles plasmáticos de cortisol, progesterona y estradiol se encuentran incrementados durante el embarazo ocurriendo su pico máximo durante el parto y declinando en el postparto desde las primeras horas del nacimiento.¹¹

Otro fenómeno que contribuye a la reactivación es la lactancia materna en este momento la prolactina y la oxitocina antagonizan la acción del cortisol, lo que podría explicar la

reinstalación de la artritis reumatoide, existen varios estudios acerca de la lactancia pero ninguno con asociación significativa.

En Artritis Reumatoide no se ve afectada directamente la fertilidad si no que puede estar asociado 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 asociado defectos congénitos, prematuridad y bajo peso al nacer.⁹

Lupus Eritematoso Sistémico

En el caso de lupus eritematoso sistémico (LES) es difícil establecer con seguridad si el embarazo ocasiona empeoramiento debido a que muchas de sus manifestaciones clínicas y resultados en laboratorio se modifican también en el embarazo. El LES afecta a mujeres en edad fértil.

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, 36}

Hipertensión y pre-eclampsia en LES

Están descritos una alta tasa de efectos secundarios de hipertensión y pre-eclampsia entre ellos la restricción en el crecimiento intrauterino, cerca del 25% de los embarazos se complican por desórdenes hipertensivos aumentando la realización de Cesáreas, la hipertensión es más frecuente en paciente con uso de corticosteroides y nefritis lúpica.^{6, 9,}

³⁴

Nefritis Lúpica

Uno de los mayores desafíos que el Reumatólogo en pacientes con LES es distinguir entre pre-eclampsia y un brote de nefritis lúpica. La nefritis lúpica activa es una contraindicación bien descrita para el embarazo, se ha asociado un porcentaje de pérdidas estimado de 36-52% por su asociación con pobre pronóstico fetal y complicaciones maternas. Por lo que se ha recomendado esperar como mínimo un periodo de 6 meses después de la inducción a la remisión para disminuir el riesgo de exacerbación durante el embarazo.³⁴

Complicaciones Maternas y fetales

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%.^{9, 35, 34}

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.

En cuanto a bajo peso al nacer algunos estudios en patología han encontrado alta incidencia en trombosis lo que puede condicionar a restricción en el crecimiento uterino.^{35, 34, 40}

En una cohorte griega 352 pacientes con LES fueron seguidos durante 15 años, con una edad promedio de 24 años ellos siguieron dos grupos de pacientes (pacientes sanos y pacientes embarazadas con LES). No hubo diferencia estadísticamente significativa en partos prematuros, muertes fetales, bajo peso al nacer, sin embargo abortos espontáneos y muertes fetales fueron más frecuentes en LES, la actividad de Lupus incremento el riesgo.⁴⁰

En cuanto a la transferencia materno-fetal de anticuerpos tampoco encontraron ninguna diferencia, ninguno de los neonatos presentó complicaciones como bloqueo, lesiones en piel o trombocitopenia que hubiera sido lo esperado, aunque si hay estudios que han encontrado asociación entre la presencia de anticuerpos y el aumento de pérdidas.⁴⁰

En cuanto a la relación de la actividad de LES y las complicaciones fetales, hay un estudio realizado en la Universidad John Hopkins donde observaron prospectivamente en un período de 16 años pacientes con alta actividad, modera actividad e inactivos, encontraron diferencia significativa con una $p < 0.01$ en donde el porcentaje de muertes fetales en el grupo de activos fue mayor en un 16% en comparación con el 5% en el grupo con actividad moderada e inactivos.

También encontraron diferencia en la prevalencia de partos pre-término con un 49% versus 26%. No encontraron ninguna diferencia en cuanto a actividad, número de abortos o pequeños para edad gestacional.^{34,45}

Los corticoesteroides no representan un riesgo de teratógenicidad importante en seres humanos a dosis terapéuticas por lo que han sido indicados para el control de Lupus activo durante el embarazo, prednisolona es metabolizada principalmente y cruza muy poco la barrera placentaria, dosis de 20 mg son seguras y es muy raro que supriman el eje adrenal neonatal. Sin embargo es importante mantener la menor dosis posible (alrededor de 10 mg) porque se ha visto que los esteroides pueden aumentar el riesgo de paladar hendido, defectos cardíacos, malformaciones gástricas, y en la madre hipertensión diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas. El riesgo parece estar relacionada con la dosis, lo que sugiere que esta preocupación puede ser minimizada con dosis más bajas.^{9, 18, 19, 22}

Por otro lado el uso de corticosteroides sistémicos se asocia con un riesgo de de labio leporino con o sin paladar hendido de aproximadamente 1,3 a 3,3 por cada 1.000 embarazos expuestos durante el período crítico para el cierre.^{20,22}

Inicialmente el hidroxicloroquina durante el embarazo generó algunas dudas sobre su uso sin embargo los estudios sistemáticos en el embarazo han sugerido seguridad. No se han descritos malformaciones o déficits visuales directamente relacionados con la exposición a hidroxicloroquina durante el período gestacional, Sin embargo, sólo pequeñas series han sido reportados, y la mayoría de estos estudios no tenía grupo control.^{16, 23 ,24 ,25} En un estudio realizado en el año 2006 por la Dra. Petri, estudiaron una cohorte de 257 pacientes (163 embarazos no expuestos, 56 con uso continuo y 38 suspendido) obtuvieron como resultado 1 malformación congénita asociada a hidroxicloroquina y 3 malformaciones en pacientes que no estuvieron expuestas. Por lo que no fue posible tomar decisiones a partir de estos datos por que la prevalencia de malformaciones era igual en la población en general. En cuanto a la actividad de LES si hay reportes donde 6 meses después de la omisión se han visto recaídas requiriendo dosis altas de esteroides.⁴⁵

En la Cuarta Conferencia Internacional de hormonas sexuales, el embarazo y las enfermedades reumáticas en 2004, el grupo de trabajo sobre medicamentos durante el embarazo recomendó continuar el tratamiento con hidroxicloroquina.

Este mismo grupo analizó el uso de azatioprina concluyeron que se debe individualizar cada caso para el uso.

Los estudios realizados en los receptores de trasplante en estado gestacional que reciben azatioprina y prednisona, y en pacientes embarazadas con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tratadas con azatioprina o 6 Mercaptopurina no mostraron un aumento en las complicaciones del embarazo o malformaciones congénitas, por lo que sea postulado que podría ser el inmunosupresor más seguro en el embarazo.^{15, 16, 38}

Hay pocos estudios de su uso en embarazo y LES, y generalmente las dosis diaria usada no debe ser superior a 2 mg / kg por día (evidencia de nivel II).

Algunos expertos recomiendan evitar su uso durante el embarazo (nivel de evidencia IV).³⁸

Síndrome Antifosfolípido

En general todas las mujeres durante el embarazo tienen un estado protrombótico, las complicaciones más frecuentes en pacientes con síndrome antifosfolípido (SAF) en el período gestacional puede variar de un 75-80%.⁹ Siendo las complicaciones maternas más frecuentes, trombosis pre-eclampsia, síndrome de HELLP, trombocitopenia, en esta última cabe mencionar que aproximadamente en 9% de las mujeres embarazadas pueden presentar trombocitopenia sin tener asociación reumatológica. Sin embargo, cuando esta si está asociada a SAF la trombocitopenia puede empeorar durante el embarazo.⁹

Entre las complicaciones fetales descritas se encuentra restricción del crecimiento intrauterino, pérdidas fetales recurrentes, partos pre-término y trombocitopenia neonatal. Entre los mecanismos que se han descrito como causa de estos fenómenos. Están el desequilibrio a nivel endotelial entre las postraciclina la activación plaquetaria, la inhibición de la anexina V, proteínas C y S y tromboxano.

En un meta análisis realizado en Canadá donde revisaron 25 estudios desde los años 1975-2003 evaluaron la asociación entre las pérdidas fetales recurrentes y los anticuerpos presentes ellos encontraron que las pérdidas tempranas (< de 13 semanas) y las pérdidas tardías tenían Odds ratio de 3.45 de presentarse si estaba presente las anticardiolipinas (tipo Acl IgG). Por otro lado, las pérdidas tardías tenían mayor asociación de riesgo cuando el anticuerpo positivo era el anticoagulante lúpico.

En cuanto al tratamiento, inicialmente se utilizó heparina convencional obteniendo buenos resultados. Históricamente aspirina, prednisona, heparina e inmunoglobulinas han sido utilizadas para el tratamiento de SAF, las inmunoglobulinas no fueron superiores a la heparina o prednisona, bajas dosis de aspirina y heparina son los medicamentos de elección ya ha sido ampliamente estudiado si se sigue una monoterapia o una combinación siendo la terapia combinada superior a aspirina sola.^{9, 39, 40}

Todas las pacientes con trombosis previa deben de mantener tratamiento antitrombótico, la trombo profilaxis podría representar un riesgo para el momento de resolución del parto y sobre todo para la anestesia epidural, las recomendaciones propuestas son detener el uso de heparina 12 horas antes y 12 horas después del procedimiento.⁴⁰

En caso de trombosis recurrente fue requerida warfarina, en un estudio compararon 11 mujeres con SAF y uso de warfarina y 31 pacientes con SAF y enoxaparina a partir de la semana 14 de gestación. En este estudio no se observaron hemorragias fetales ni maternas tampoco malformaciones congénitas, sin embargo, hacen la aseveración que si se va utilizar se utilice después del periodo de embriogénesis.

En el estudio de prevención de pérdidas fetales en pacientes con anticoagulante lúpico y anticardiolipinas positivas, de la base de datos Cochrane, este es uno de los estudios donde han incluido el mayor número de pacientes (N=849/33 estudios) analizaron todos los tratamientos que se habían utilizado para evitar pérdidas fetales en pacientes con SAF. Los resultados obtenidos al comparar tres ensayos de aspirina sola (n = 135) no mostraron una reducción significativa en la pérdida del embarazo (RR 1,05, IC del 95%: 0,66 a 1,68). Al comparar prednisona y aspirina (tres ensayos; n = 286) resultó en un incremento significativo de la prematuridad en comparación con placebo, La inmunoglobulina intravenosa + / - heparina no fraccionada y aspirina (dos ensayos, n = 58) se asoció con un mayor riesgo de pérdida del embarazo o el parto prematuro en comparación con la heparina no fraccionada o HBPM combinada con aspirina (RR 2,51, IC del 95%: 1,27 a 4,95), la conclusión de los autores en base a estos datos fue que la heparina de bajo peso molecular y aspirina combinada puede reducir las pérdidas gestacionales en un 54%.⁴⁰

Vasculitis

En contraste con Artritis reumatoide y Lupus hay pocos estudios de vasculitis, las complicaciones que se presentan comúnmente son: pre-eclampsia, hemorragia antes del parto, eventos vasculares, trombosis y sepsis. Hay informes con buenos resultados entre los pacientes con arteritis de Takayasu. Los resultados fetales en particular, tienden a ser bastante bueno, aunque el retraso del crecimiento intrauterino se ha comunicado. Las complicaciones cardiovasculares, incluida pre eclampsia e hipertensión reno-vascular, son motivo de especial preocupación de los pacientes con arteritis de Takayasu durante el embarazo.^{9, 40}

Debido a que la arteritis de Takayasu afecta a los vasos sanguíneos más grandes, se debe prestar especial atención a la circulación en el momento del parto. La estenosis de las arterias principales pueden plantear un problema particular para los pacientes sometidos a anestesia general o bloqueo espinal, de los cuales pueden conducir a alteraciones de la perfusión extremidad inferior. En estos casos, los pacientes deben someterse a una evaluación cardiovascular completa, incluida la evaluación de la hipertensión y la insuficiencia aórtica antes de la anestesia.⁴⁰

La anestesia general puede estar asociada con episodios de hipertensión, que puede ser especialmente difícil de controlar. Por esta razón, cuando la cesárea se indica, la anestesia epidural es la modalidad de elección.

En las mujeres con enfermedad de Behcet el riesgo de trombosis aumenta. En la Granulomatosis de Wegener es común las recaídas en el primero y segundo trimestre. En estos casos esteroides y azatioprina pueden ser utilizados. El uso de ciclofosfamida no es recomendado debido a su toxicidad, y también a que su uso se ha asociado con alta mortalidad.⁴⁰

Esclerosis Sistémica

La esclerosis sistémica no pareciera deteriorarse durante el embarazo, generalmente permanece estable, sin embargo se ha descrito el desarrollo de esta durante el embarazo o en el post-parto. Las complicaciones se asemejan a las presentadas en el embarazo normal. Algo importante es que si existe hipertensión pulmonar previa a la gestación el riesgo de muerte materna aumenta en un 50%, por lo que podría tomarse como una contraindicación.

En general las complicaciones materno-fetales más comunes son: hipertensión pulmonar, hipertensión, crisis renales, desgarro de Mallory Weiss (en pacientes con afección esofágica), pérdidas fetales y partos pre-término.^{9, 43}

Espondiloartropatías y Síndrome de Sjögren

Aunque se tenga evidencia acerca de la mejoría de la artritis periférica durante el embarazo como en el caso de la AR, hay datos que reportan que acerca de un 25% de pacientes con enfermedad espinal predominante se deterioran durante el embarazo. Sin embargo esto es difícil de diferenciar de los cambios mecánicos propios del embarazo, ya que durante este período existen cambios mecánicos en la postura, movilidad espinal, particularmente por relaxina y otros cambios hormonales que causan relajación de los ligamentos. En cuanto al síndrome de Sjögren hay muy pocos datos en la literatura pero generalmente el pronóstico es favorable.⁹

Miopatías Inflamatorias

Los informes de casos de miopatías inflamatorias durante el embarazo (dermatomiositis y polimiositis) son escasos, pero se ha visto que el aborto y el trabajo de parto pre-término son más frecuentes especialmente cuando la enfermedad esta activa. Se han descrito dos situaciones de Dermatomiositis (DM) en el período gestacional. Uno es cuando la actividad de la enfermedad inicia durante el embarazo y otra cuando la enfermedad ya está establecida aquí la paciente puede estar activa o inactiva clínicamente. La dermatomiositis juvenil se ha asociada a alta frecuencia de reactivación durante el embarazo de 40% en comparación con 17% en la edad adulta.⁷

El embarazo generalmente tiene buen pronóstico cuando la dermatomiositis está inactiva. En contraste cuando esta activa se ha encontrado restricción del crecimiento uterino y aumento de la morbilidad materno-fetal. La DM que se presenta por primera vez durante el embarazo es de curso más severo y amerita terapia más agresiva.⁷

Se han descrito mecanismos de activación de las miopatías inflamatorias tales como un incremento en el FNT α que induce moléculas de adhesión que se ha localizado en células endoteliales, macrófagos, células musculares, perimisio y endomisio. Lo que se asocia a oclusión de los vasos y disminución del flujo útero-placentario, también se ve involucrada la IL-1, asociada a la apoptosis del sincitio-trofoblasto, así como la activación de citocinas pro-inflamatorias Th1 (IL-1,IL-6,IL-2 IFN γ) proceso contrario a lo que ocurre en el

embarazo normal. También se ha planteado un aumento en el infiltrado linfocitario que podría semejarse a una enfermedad de injerto contra el huésped.^{2,7}

En cuanto al tratamiento durante el embarazo, el manejo de primera línea es con corticoesteroides con dos regímenes: dosis altas (40-100 mg/día) y dosis bajas (7.5 a 30 mg/día) sin incremento en la incidencia de malformaciones fetales. Según la evolución de la paciente, se puede modificar la dosis, tomando en cuenta la mejoría de la sintomatología, y niveles de enzimas musculares.

Generalmente durante el trabajo de parto no se afecta la musculatura uterina. Se ha reportado el uso de inmunoglobulina endovenosa durante el embarazo en pacientes que no quisieron utilizar inmunosupresores, con muy buenos resultados durante el embarazo y el post-parto. Algunos autores sugieren que es más seguro durante el embarazo que el uso de cualquier otro inmunosupresor. Se ha utilizado la plasmaféresis, pero la eficacia no ha sido demostrada durante el embarazo.⁷

En un estudio realizado en México donde quería evaluar cual era la situación de DM y embarazo fue un estudio retro-prospectivo con una duración de aproximadamente 8 años ellos encontraron: 11 mujeres, 10 con diagnóstico previo al embarazo estas a su vez se presentaron sin actividad clínica durante la gestación; de éstas, tres estaban con tratamiento presentándose un caso de oligohidramnios y otro más con muerte intrauterina.

Solamente una paciente que debutó durante el embarazo, ameritó tratamiento con metilprednisolona, prednisona y azatioprina, cursando con restricción del crecimiento intrauterino requiriendo cesárea.⁷

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GENERALES

3.1.1 Determinar el comportamiento epidemiológico y clínico de pacientes con enfermedades reumáticas en etapa gestacional atendidas en la consulta externa y servicios de encamamiento de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt entre junio 2013 a junio del año 2014

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Determinar el desenlace materno y fetal

3.2.2 Identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes.

3.2.3 Determinar el tipo de asesoramiento preconcepcional recibido

IV MATERIALES Y METODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio exploratorio de cohorte concurrente, realizado en pacientes con enfermedad reumática y embarazo atendidos en la consulta externa y encamamiento de la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt en los meses de junio 2013 a junio 2014.

4.2 Población y Universo

La población de pacientes en edad fértil con enfermedad reumática vistas en la unidad de reumatologías fue de 632 pacientes.

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Todas las pacientes con enfermedad reumática diagnosticada que cursen con embarazo en el período de recolección de datos.

4.4 Unidad de análisis

Todas las pacientes con enfermedad reumática diagnosticada que cursaron con embarazo en el período de recolección de datos

4.5 Criterios de inclusión y de exclusión

4.5.1 Inclusión

- Pacientes que cumplan con los criterios de clasificación por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) para Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, Miopatías Inflamatorias, Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, Escleroderma, Síndrome de Sjogren.
- Embarazo comprobado con sub-unidad beta sérica y ultrasonido obstétrico mayor de las 8 semanas
- Pacientes mayores de 12 años

4.5.2 Exclusión

- Pacientes en estado gestacional sin enfermedad reumática establecida

4.6 Definición de variables y operacionalización

4.6.1 Variable Dependiente

Desarrollo de embarazo

4.6.2 Variable Independiente

Complicaciones reumatológicas, complicaciones obstétricas, enfermedad reumática, desenlace Materno fetal, enfoque terapéutico.

4.7 Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Género	diferencia entre identidad femenino de masculino	Se determinara el género del paciente a través de la entrevista medica	Cualitativa	Nominal	Femenino o masculino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Dato obtenido en la entrevista o expediente médico como número de años en la vida de un individuo	Cuantitativa discreta	De razón	Años
Tiempo de duración de la enfermedad	Tiempo transcurrido a partir de que se realiza el diagnóstico de la enfermedad	Dato obtenido en entrevista con la paciente como numero de meses, días o años a partir de que se establece el diagnóstico	Cuantitativa discreta	Razón	Meses
Paridad	Viene del verbo gestar, significa hazaña o acontecimiento importante. Llevar en el vientre de la madre el producto de la concepción	Se le preguntará a la paciente en la entrevista medica el número de veces que ha estado embarazada	Cuantitativa Discreta	Razón	Numero de gestas (1, 2 ,3)

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Enfermedad reumática	Conjunto de enfermedades de origen autoinmune que compromete al aparato músculo esquelético y tejido conectivo con o sin afección a otros órganos	Enfermedades que hayan sido diagnosticadas por un médico reumatólogo o afín, que cumplan con los criterios de clasificación por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) o en Grupo Europeo de Reumatología (EULAR).	Cualitativa	Nominal	Presencia de la enfermedad
Hipertensión Arterial inducida por la gestación	Hipertensión Arterial que aparece después de las 20 semanas de gestación	Detección al examen físico de presión arterial > 140/90 mm Hg al momento del examen físico y proteinuria > 300mg/dl en una muestra de orina de 24 hrs, edema de miembros inferiores o aumento de peso materno por encima de 500 gr.	Cualitativa	Nominal	Si o No
Aborto	Pérdida gestacional antes de la semana 20 o un peso < 500 gr	Se le preguntara a la paciente o se revisara en el expediente médico el número de pérdidas antes de la 20 semana de gestación o un peso < 500 gr	Cuantitativa	Nominal	Número de abortos (1, 2, 3...)
Muerte fetal intrauterina	Muerte del producto de la concepción en la cavidad intrauterina antes de la concepción	Se procederá a revisar el expediente médico y si el producto obtuvo un peso mayor de 500 gr con un desarrollo gestacional mayor de 22 semanas se tomara como muerte fetal intrauterina	Cuantitativa Discreta	ordinal	Peso mayor a 500 gr Más de 22 semanas de gestación

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Parto pre término	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	cuantitativa	Razón	Pre término < 37 semanas A termino 28 semanas a >37 semanas
Adecuado peso al nacer	Producto de la concepción a término con peso corporal mayor a 2500 gr	Peso en gramos documentado al momento del nacimiento por el personal de enfermería	Cuantitativa	ordinal	>2500 gr
Bajo peso al nacer	Producto de la concepción acon peso corporal menor a 2500 gr independientemente de su edad de gestación	Peso en gramos documentado al momento del nacimiento por el personal de enfermería	Cuantitativa	ordinal	< 2500 gr
Muy bajo peso al nacer	Producto de la concepción con peso corporal menor a 1000 gr	Peso en gramos documentado al momento del nacimiento por el personal de enfermería	Cuantitativa	ordinal	< 1000 gr

<i>Variable</i>	<i>Definición conceptual</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de Variable</i>	<i>Escala de Medición</i>	<i>Unidad de medida</i>
	Fármacos capaces de suprimir la respuesta inmunológica utilizados en enfermedades reumáticas	Tipo de tratamiento que la paciente este tomando al momento de la concepción y durante. Dato obtenido tales como nombre del medicamento y dosis utilizada al momento de la entrevista clínica y revisión de expedientes	Cuantitativa	ordinal	Uso si o no y dosis en mg: Prednisona Azatioprina Hidroxicloroquina Mofetil Micofenolato Ciclofosfamida Aspirina Heparinas Terapia biológica
Asesoramiento Preconcepcional	Asistencia o educación preconcepcional	Dato obtenido según la entrevista con la paciente. Consejo o intervención acerca de riesgos asociados a la enfermedad antes de la concepción, brindada por el médico ginecólogo o reumatólogo. Dato obtenido en el instrumento de recolección como si o no	Cualitativa	Nominal	Si o no
Escala de APGAR	Examen clínico del recién nacido para valorar el estado del neonato después del parto que evalúa cinco parámetros: tono muscular, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardiaca, reflejos, color de la piel. Realizado al minuto de nacimiento y a los cinco minutos	Punteo determinado por el médico que asiste el parto	Cuantitativa	De intervalo	Adecuada condiciones: > 8 puntos 5-7 puntos :asfixia moderada < de 4 puntos asfixia severa

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de medida
Preeclampsia	Hipertensión Arterial que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación con proteinuria	Presión arterial > 140/90 mm Hg detectada al momento del examen físico Presencia de proteínas en orina > 0.3 gr de proteínas en 24 horas	Cualitativa	Nominal	Si o No
	Lesión del tejido de conducción cardiaco que surge antes del nacimiento en la que se produce una alteración de la transmisión de impulsos auriculares a los ventrículos asociado a la presencia de anticuerpos sistémicos de lupus y a titulo elevados de anticuerpos anti Ro (SS-A) y anti La (SS-B)	Diagnostico prenatal realizado mediante ecografía y eco- cardiografía fetal donde se determinen cambios en la frecuencia cardiaca menor de 60 lat/min con falta de unanimidad en las frecuencias	Cuantitativa	Ordinal	Si menor de 60 latidos por minuto

4.8 Instrumentos utilizados para la recolección de información

Ver anexo 8.2

4.9 Procedimientos para la recolección de información

Se identificó a las pacientes con embarazo y enfermedades reumáticas, luego se revisó el expediente con las diferentes consultas de control y seguimiento. Los datos recabados se llenaron en el instrumento de recolección de datos que incluía las variables sociodemográficas, tiempo de evolución de la enfermedad en meses, manifestaciones clínicas, número de gestas, partos, abortos (pérdidas antes de la semana 20 de gestación o un peso < 500 gr), cesáreas, hijos vivos, muertes fetales hipertensión gestacional (HTA > 140/90 sin proteinuria), pre eclampsia (HTA > 140/90 después de la semana 20 asociado a proteinuria), partos pre término (menor de 37 semanas gestacionales), partos a término (>37 semanas gestacionales), pérdidas gestacionales incluyendo muerte fetal, muerte materna, bajo peso al nacer (<2500gr), muy bajo peso al nacer (< 1500 gr), extremadamente bajo peso al nacer < 1000 gr), tipo de tratamiento inmunosupresor y dosis de esteroides al momento de la concepción, exposición previa al inmunosupresores intravenoso (Ciclofosfamida) y terapia biológica. También al momento de entrevistarlas se le preguntó si habían recibido algún tipo de asesoramiento preconcepcional. Todo esto fue llenado en el instrumento de recolección de datos.

4.10 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

Consentimiento Informado Ver anexo 8.1

Valor social o científico

La información obtenida nos ayudo a establecer la situación existente de pacientes con enfermedades reumáticas y embarazo en pacientes evaluadas en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt. Información que será de gran beneficio ya que al conocer dicha situación se podrían desarrollar protocolos de manejo, diagnóstico y tratamiento, disminuyendo así la morbi-mortalidad de los pacientes, además de causar un impacto positivo disminuyendo las complicaciones tanto maternas como fetales.

Validez científica

El presente es un estudio descriptivo, el cual cumplirá con los principios y métodos científicos aceptados.

Selección equitativa de los sujetos

La selección de los participantes se basó en que estuvieran durante el período de la investigación en los servicios de encamamiento del Hospital Roosevelt y en las unidades de consulta externa con diagnóstico de enfermedad reumática y embarazo sin importar status social, etnia.

Razón de riesgo/beneficio

No existieron riesgos en la realización de esta investigación para los participantes. Los beneficios que se obtendrán de la investigación se reflejarán en la propuesta de cambios encaminados al mejoramiento para una práctica clínica encaminada a mejorar la salud y calidad de vida de la población

.Evaluación independiente

El investigador de este trabajo declara no tener ningún conflicto de interés en la realización del mismo, ya sea económica, intelectual o de otra índole..

Alcances y Limitaciones de la Investigación

Alcances

La información generada de este proceso de investigación, establece la situación epidemiológica, las características sociodemográficas y el comportamiento del embarazo y las enfermedades reumáticas, así como también la pauta para próximas investigaciones sirviendo como un punto de comparación.

Limites

Las limitaciones de este estudio se relacionaron con la disponibilidad de participación de los sujetos de la investigación así como de sus expedientes clínicos.

4.11 Procedimientos de análisis de la información

Los datos obtenidos en el instrumento de recolección de datos se llenaron en una hoja de datos Excel, obteniendo frecuencias, porcentajes y tablas de contingencia para las variables socio demográficas. El análisis estadístico de los datos descriptivos se realizó utilizando frecuencias y porcentajes

V. RESULTADOS

Se incluyeron 55 mujeres con enfermedad reumática y estado gestacional, de estas 48 gestaciones culminaron y 7 gestaciones aún van en curso, en orden de frecuencia Lupus Eritematoso sistémico fue el más representativo con un 31.25% (n=15), seguido de artritis reumatoide con un 29.15% (n=14), Lupus eritematoso sistémico con síndrome antifosfolípido secundario en un 16.66% (n=8), Síndrome Antifosfolípido Primario 8.33% (4), Dermatomiositis 6.25% (3), Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo y Artropatía Idiopática Juvenil con 2 pacientes cada uno que representa el (4.08%) de los casos. (Tabla No.1)

El promedio general de edad fue de 27 años con desviación estándar de +/-3.10. (Tabla No.1). La duración de la enfermedad fue de 48.41 meses promedio +/- 18 DE. En la serie de pacientes se produjeron 48 embarazos con una razón de 2.92 embarazo paciente de los cuales el 81.25% nacieron vivos y sanos. (Tabla No.1)

Se produjeron 7 abortos (14.53%), y 3 (6.25%) muertes fetales, llamando la atención que el mayor porcentaje de abortos se registro en el grupo de artritis reumatoide con 3 casos (42.85%), seguido de Dermatomiositis con 2 (28.75%), y 2 pacientes (28.75%) en el grupo de LES y SAF. no se presentaron abortos en los demás grupos de pacientes. (Tabla No.1)

Hipertensión arterial gestacional se determinó en 1 paciente (2.08%), Preclampsia en 2 (4.16%), proteinuria en 2 pacientes (2.08%), se constató daño renal en 2 paciente una con diagnóstico de Lupus y otra con diagnóstico de Lupus + SAF en esta última se documento el daño por biopsia renal durante el período gestacional, donde reportaron cambios de Glomerulonefritis tipo III, con elementos serológicos y clínicos de actividad de la enfermedad por lo que fue necesario el riesgo beneficio de inicio de inmunosupresión con Azatioprina, la paciente se complica con amhidramnios y sufrimiento fetal con posterior muerte fetal a las 33 semanas de embarazo teniendo como resultado una muerte fetal tardía.

Las otras dos muertes fetales fueron en hijos de pacientes con Lupus de los cuales Anticuerpos Anti-Ro fueron positivos altos, causa sospechosa de muerte de bloqueo auriculo-ventricular cardiaco.

La vía de Resolución del parto de predominio fue cesárea con 25 pacientes (64.10%) y el parto eutócico simple se reportaron en 14 pacientes (35.89%).

Se registraron 30 pacientes (76%) con partos a término de los cuales el grupo que logra llegar con mayor porcentaje fue el de artritis reumatoide con 11 pacientes (28.20%). Por otro lado los partos pretérmino se registraron en mayor porcentaje en los pacientes con LES con 5 pacientes (12.8%) seguido de LES + SAF con 3 pacientes (7.69%).

En cuanto a la distribución ponderal del recién nacido el grupo que presentó bajo peso al nacer fue el de LES con 11 pacientes (28.5%), seguido de artritis reumatoide con 3 (7.69%) pacientes y dermatomiositis con 2 (5.12%).

Muy bajo peso al nacer se documentó en pacientes con Lupus y Síndrome Antifosfolípido con 7 pacientes (17.94%), con una proporción de 0.42 (3/7) en los pacientes con LES+SAF. Por lo contrario el grupo de recién nacidos que tuvieron peso adecuado al nacer fue AR con 8 pacientes (20.51%).

La mayoría de recién nacidos obtuvo una puntuación de APGAR normal con 34 pacientes (87.17%) y solo 5 neonatos (12.82%) tuvieron puntuación anormal estos últimos se encuentran en los grupos de madres con LES, y LES + SAF.

Cuando se les preguntó acerca de haber recibido asesoramiento preconcepcional en algún momento 18 (46.15%) pacientes refirieron que si habían recibido contra 31 pacientes (79.48%) que no.

Cinco pacientes (12.82%) no estaban tomando ningún medicamento al momento de la concepción contra 34 pacientes (87%) que si estaba utilizando.

Durante el periodo gestacional 10 pacientes (25.64%) en el grupo de LES continuaron con uso de esteroides a una dosis promedio de 21.87 mg +/- 13.87.

De las pacientes con AR 11 pacientes (28.20%) continuaron con prednisona a dosis promedio de 8.86 +/- 4.38, del grupo de LES + SAF 5 pacientes (12.82%) utilizaron una dosis promedio de 22.5 mg +/- 16.95, 3 pacientes (11.7%) con SAF requirieron 33.33 mg +/- 15.27 dosis promedio de prednisona, el grupo que mayor dosis de prednisona requirió fue el de Dermatomiositis con 50 mg.

Uso de Azatioprina fue necesario únicamente en una paciente que desarrolló nefritis lúpica. El 100% de los pacientes con SAF utilizaron ácido acetilsalicílico durante el periodo gestacional, y solo 3 pacientes con LES + SAF requirió uso de Heparina de Bajo peso molecular (enoxaparina).

Cabe la pena mencionar que una de las pacientes con LES + SAF presentó un embarazo gemelar con buenos resultados, una paciente con Dermatomiositis se embarazó dos veces en el periodo del estudio, 1 paciente con AR y aborto se evidenciaron Anticuerpos Anticardiolipinas positivos a títulos altos.

Anormalidades fetales se documentó únicamente en un recién nacido, hijo de una paciente con Lupus, presentó un dedo supernumerario sobre el 5to dedo de mano derecha.

El Tamizaje de anticuerpo Anti-Ro materno se realizó en 19/27 pacientes siendo positivos en 3. La actividad de la Enfermedad en paciente con artritis reumatoide en cuanto a inflamación se refiere fue casi nula presentándose en 3 pacientes (21.4%). Resultó de interés que las 4 (100%) pacientes con SAF primario presentaron anemia hemolítica, razón por la que ameritaron dosis altas de esteroides. No se constataron muertes maternas.

VI. DISCUSION Y ANALISIS

El sistema inmune está preparado para reconocer lo propio y destruir lo ajeno, por naturaleza, por lo que el embarazo resulta un estado paradójico viéndolo desde el punto de vista inmunológico. Ya que el feto podría considerarse como un algo extraño y ser rechazado, sin embargo se ponen a andar mecanismos impresionantes como el cambio de respuesta inmune, y tolerancia inmunológica para lograr un embarazo normal.¹

Según datos en varios estudios la fertilidad en pacientes con enfermedades reumáticas la fertilidad es similar a la de la población general normal. En esta serie de pacientes constatamos 48 gestaciones, de los cuales el 81.25% fueron nacidos vivos, con una razón de 2.92 embarazo paciente, la cual es similar a la reportada en Guatemala hasta el año 2013 con 3.6 nacidos/mujer.

Los efectos de las enfermedades reumáticas en el embarazo específicamente Lupus determinaban en el pasado que el embarazo estuviera contraindicado. En la actualidad vemos que ese concepto ha cambiado, del 100% de los estados gestacionales en esta serie el 30.61%(15) correspondían a pacientes con lupus y de estos el 86% (13) lograron nacidos vivos.

Claro está que el pronóstico materno-fetal va a depender bastante de la actividad de la enfermedad al momento de la concepción y durante el estado gestacional. Se ha señalado que la presencia de abortos espontáneos y muertes al nacimiento ocurren en el 20% de los casos de las pacientes con enfermedades reumáticas específicamente Lupus y Síndrome Antifosfolípido debido probablemente a vasculopatía de la arteria espiral de la placenta.¹⁰ Están descritos una alta tasa de efectos secundarios como hipertensión y pre-eclampsia.

Tal como se evidenció en el grupo de pacientes con LES y SAF 5 pacientes (12.82%) presentaron complicaciones maternas tales como hipertensión, proteinuria y preclampsia. Las pérdidas fetales alcanzaron el 17.94% con 7 abortos, y 3 (7.69%) muertes fetales.

En lo que a las muertes fetales se refiere cabe mencionar que aunque la prevalencia de Lupus neonatal es muy baja aproximadamente de 1-2.5%, dos muertes fetales se atribuyen como causa probable a bloqueo auriculo-ventricular completo y la tercera muerte fetal a amhidramnios severo y sufrimiento fetal, la característica en común de las

tres pacientes fue alta actividad de la enfermedad, hematológica y renal. Las manifestaciones más comunes de actividad de LES en embarazo son articulares, hematológicas y cutáneas, pero aproximadamente de un 20-25% pueden presentar exacerbación renal, se ha demostrado que la nefropatía lúpica puede afectar el pronóstico aumentando el riesgo de muertes fetales.

Es interesante el porcentaje y número de abortos que se registraron 17.94 % (7 abortos) el mayor porcentaje de abortos se presentó en el grupo de AR siendo este grupo el de mejor pronóstico materno-fetal en otros ensayos. Esto puede explicarse a que las complicaciones no tuvieron relación con la actividad de la enfermedad si no por complicaciones debidas a metrorragia e infecciones del tracto urinario.

En el caso de Dermatomiositis es importante mencionar que los 2 abortos ocurrieron en pacientes con diagnóstico de miopatía inflamatoria debutante, está bien descrito en otros estudios que cuando las miopatías debutan en el embarazo suelen comportarse más severas y requieren terapias más agresivas, las complicaciones con mayor frecuencia presentada son restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, y podrían tener una asociación de la mano con la dosis de esteroides usada.⁷

La prematuridad es una de las principales problemas que ocasionan una tasa elevada de morbi-mortalidad en los recién nacidos, requiriendo utilización de cuidados perinatales especializado, la aparición podría estar asociada al grado de actividad de la enfermedad pero también podrían incluir otros factores como el uso de esteroides y las dosis. Está claramente identificado que una dosis arriba de 20 mg de corticoesteroides durante el embarazo podría aumentar los riesgos.

La mayoría de partos pre término ocurrió en pacientes con Lupus en un 12.82% (5), seguido de LES + SAF con 7.69% (3). El 38.46% de los pacientes presentó un adecuado peso al nacer, siendo el mayor porcentaje en los pacientes con Artritis reumatoide con 3243 gr +/- 167.81. contrarrestando con el 28.20 % de pacientes con bajo peso al nacer en pacientes con lupus, llama la atención que los pacientes que presentaron muy bajo peso al nacer se encontraba en pacientes con Lupus y Síndrome Antifosfolípido con 5 recién nacidos (12.82%), con 1310 gr +/-332.34. Afortunadamente 87.17% (34) obtuvieron un puntaje de APGAR normal versus 12.8% (5) que los que no.

También se investigo si las pacientes habían recibido asesoramiento preconcepcional, y el 37.5% (18) dijeron que si habían recibido, y 64.58% (31) expresaron que no recibieron, esto es muy importante ya que aproximadamente solo 5 pacientes que corresponde al 10.41% suspendieron los medicamentos previo a concebir.

Uno de los grandes propósitos de que las pacientes con enfermedades reumáticas reciban educación preconcepcional, es el uso de múltiples fármacos que pueda influir en la evolución del embarazo por ejemplo es uso de inmusupresores como ciclofosfamida, se ha descrito en varios estudios el efecto que puede provocar sobre fertilidad, amenorrea, el riesgo de malformaciones y casos de retraso de crecimiento, por lo que su uso debe evitarse durante el embarazo, especialmente, el primer trimestre y también durante la lactancia. Nosotros tuvimos nueve casos en los cuales 9 pacientes habían recibido ciclofosfamida meses previos a la concepción y 3 pacientes con uso de Tocilizumab y 1 con uso de terapia biológica anti CD 20 (Rituximab), todos embarazos no planeados, de estos nueve casos ninguno presento complicaciones materno-fetales, estos datos como en la mayoría de reportes son datos de casos incidentales.

Preocupa que 15 pacientes (39.47%) utilizaron metotrexate previo a concebir, este es el medicamento de primera línea en pacientes con Artritis reumatoide y miopatías inflamatorias, pertenece a la categoría X de la FDA por su efecto teratogénico y abortivo, la exposición fetal puede provocar anomalías craneales y del sistema nervioso central, por lo que se aconseja suspender el fármaco por lo menos tres meses previo a concebir, en nuestra serie de paciente pese a que aun los usaban no hubo reportes de anomalías fetales.

Los Glucocorticoides son usados en diversas enfermedades reumáticas, y pertenecen a la categoría B de la FDA, en donde se ha reporta algún riesgo en animales pero no en seres humanos, los esteroides de elección en pacientes embarazadas son la, hidrocortisona y prednisona ya que estos son transformados en la forma biológicamente activa que es la cortisona sin dañar al feto. Entre algunos efectos secundarios que se le han atribuido son partos pretermino, y riesgo de fisura de paladar hendido sin embargo la tasa de prevalencia es similar a la población general. En el estudio la dosis promedio en general de prednisona utilizada fue de 18.78 mg, al dividirlo por grupos las pacientes que utilizaros más de 20 mg de prednisona fueron las pacientes con dermatomiositis con 50 mg, síndrome antifosfolipido primario por anemia hemolítica autoinmune a una dosis

promedio de 33.33 mg +/- 15.27, y lupus con una dosis media de 21.87 mg +/- 13.87, también por actividad, hematológica y serológica.

Cabe la pena mencionar la necesidad de utilizar inmunosupresión con azatioprina en una paciente con nefritis lúpica, este medicamento pese a que pertenece a la categoría D, su uso está justificado después del tercer trimestre en pacientes con embarazo y alta actividad de la enfermedad, este medicamento atraviesa la placenta pero el hígado del recién nacido no posee la enzima inosinato pirofosforilasa por lo que no crea metabolitos activos y no se considera teratógeno, aunque se han reportado algunos casos de leucopenia, linfopenia e hipogamaglobulinemia, su uso ya ha sido probado en varias enfermedades como enfermedades inflamatorias intestinales y enfermedades reumáticas, sin haber diferencia en la incidencia de malformaciones, neoplasias o infecciones. Por lo puede ser considerado una opción durante el embarazo cuando la situación lo amerite.

En general las pacientes con enfermedades reumáticas parecen tener una fertilidad similar a la población general, más de la mitad logran culminar el estado gestacional con nacidos vivos.

Tabla No. 1 Características Demográficas / complicaciones y desenlace materno-fetal en una serie de pacientes con Enfermedades Reumáticas, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt

Características	Ptes con LES (n=15)	Ptes con AR (n=14)	Ptes con LES + SAF (n=8)	Ptes con SAF (n=4)	Ptes con DM (n=3)	Ptes con EMTC (n=2)	Ptes con AIJ (n=2)
<i>Edad promedio años (media y DE)</i>	27.07 +/- 4.77	29.23 +/- 6.09	27.28 +/- 5.09	24.5 +/- 4.20	30 +/- 7.54	28 +/- 1.41	21 +/- 1- 41
<i>Duración de la enfermedad /meses y DE</i>	57.5 +/- 69.4	48.20 +/- 47.07	40.28 +/- 29.94	45 +/- 18	12.5 +/- 21.65	60 +/- 33.34	168 +/- 33.94
<i>Características gestacionales</i>							
<i>Total de gestas en la vida fértil (N=106) M/DE</i>	2.07 +/- 1.07	2.07 +/- 1.54	3 +/- 2.38	1.75 +/- 0.95	3.6 +/- 2.3	3 +/- 2.82	1 +/- 0
<i>Total de gestas durante el estudio (N=48) n/%</i>	15 (30.61%)	14 (28.5%)	8 (16.32%)	4 (8.16%)	-4 (8.16%)	2 (4.08%)	2 (6.12%)
<i>Total de Abortos Durante el estudio (7) n/%</i>	0	3 (42.85%)	1 (14.28%)	1 (14.28%)	2 (28.75%)	0	0
<i>Nacidos vivos (N=39) n/%</i>	13 (34.21%)	11 (28.9%)	6 (15.78%)	3 (7.89%)	2 (5.26%)	2 (5.26%)	2 (5.26%)
<i>Hijos muertos (3) n</i>	2	---	1	---	---	---	---
<i>Embarazos en curso (N=5)</i>	2	2	1	0	0	0	0
<i>Complicaciones maternas</i>							
<i>Hipertensión gestacional n</i>	1	NP	NP	NP	NP	NP	NP
<i>Pre-eclampsia n</i>	2	NP	NP	NP	NP	NP	NP
<i>Proteinuria n</i>	1	NP	1	NP	NP	NP	NP
<i>Tipo de alumbramiento</i>							
<i>Parto Eutócico Simple (N=14) n/%</i>	2 (14.28%)	8 (57.14)	2 (14.28%)	0	0	0	2 (14.28%)
<i>Cesárea (N=25) n/%</i>	11 (44%)	3 (12%)	4 (16%)	3 (12%)	2 (8%)	2 (8%)	0
<i>Características fetales</i>							
<i>Partos a termino n/M/DE semanas</i>	8 (38 +/- 1.11)	11 (38.4 +/- 1.14)	3 (39 +/- 1)	2 (37.2 +/- 1.08)	2 (38 +/- 1.41)	2 (37.2 +/- 1.08)	2 (37.5 +/- 0.70)
<i>Parto pre-término n/M/DE semanas</i>	5 (36 +/- 7.58)	0	3 (34.5 +/- 2.12)	1 (32)		0	0
<i>Bajo peso al nacer n/M/DE en gr</i>	11 (2351 +/- 234)	3 (2539 +/- 240)	1 (2540)		2 (2685 +/- 57)		
<i>Muy bajo peso al nacer n/M/DE en gr</i>	2 (1637 +/- 230.57)		3 (1310 +/- 332.34)	2 (1412 +/- 3.53)			
<i>Peso adecuado al nacer n/M/DE en gr</i>		8 (3243 +/- 167.81)	2 (3500 +/- 140.71)	1 (3084)		2 (3312 +/- 265.16)	2 (3275 +/- 212.13)
<i>APGAR</i>							
<i>Normal (N=34)(n)%</i>	11 (32%)	11 (32%)	4 (11.76%)	2 (5.88%)	2 (5.88%)	2 (5.88%)	2 (5.88%)
<i>Anormal (N=5) (n)%</i>	2 (40%)		2 (40%)	1 (20%)			
<i>Educación Preconcepcional</i>							
<i>Si recibieron (N=18) n/%</i>	5 (27.77%)	6 (33.33%)	3 (16.66%)	2 (11.11%)	1 (5.55%)	1 (5.55%)	2 (11.11%)
<i>No recibieron (N=31) n/%</i>	10()	8 ()	5 ()	2 ()	2 ()	1()	
<i>Exposición Previa a Ciclofosfamida n/%</i>	4 (57.14%)	0	2 (28.57%)	0	0	1 (14.28%)	0

Abreviaturas LES: Lupus Eritematoso Sistémico, AR: Artritis Reumatoide, SAF: Síndrome Antifosfolípido Primario, DM: Dermatomiositis, LES +SAF: Lupus Eritematoso sistémico y Síndrome Antifosfolípido Secundario, EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo. AIJ: Artropatía Idiopática Juvenil. -la paciente se embarazo dos veces en el tiempo del estudio. NP: No presente, N: número total de eventos, n: subpoblación.

Tabla No. 2 Terapia Inmunosupresora usada al momento de la concepción en una serie de pacientes con Enfermedades Reumáticas, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt

N=48

Medicamento	Pacientes Con LES (n=15)	Pacientes Con AR (n=14)	Pacientes Con LES + SAF (n=8)	Pacientes con SAFP (n=4)	Pacientes con DM (n=3)	Pacientes con EMTC (n=2)	Pacientes con AIJ (n=2)
Ninguno n					1	2	1
Prednisona 5-10 mg ^a n/dosis Media en mg/DE	5 (10 mg +/- 1.05)	10 (9.5mg +/- 1.11)	6 (9.37mg +/- 1.25)	-----	-----	-----	1 (7.5mg +/- 3.53)
Prednisona 10-20 mg ^a	4 (18 mg +/- 2.86)	3 (13.33 mg +/- 5.77)	1 (20mg)	1 (20 mg)	-----	-----	-----
Prednisona > 20mg ^a	6 (40.71 mg +/- 11.70)	-----	1 (25mg)	3 (43 mg +/- 11.5)	2 (50mg)	-----	-----
Metotrexate ^a	-----	13 (14.5 mg +/- 6.82)	-----	-----	1 (25 mg)	-----	1 (10mg)
Azatioprina ^a	11 (79.55 mg +/- 29.19)	-----	5 (95 mg +/- 41.08)	2 (50mg)	-----	-----	-----
Hidroxicloroquina ^a	10 (400mg +/- 0)	7 (400mg +/- 0)	5 (mg 400 +/- 0)	-----	-----	-----	-----
Mofetil Micofenolato ^a	1 (2000 mg)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Ciclofosfamida n	4	-----	2	2	-----	1	-----
Terapia Biológica n	-----	3	-----	-----	1	-----	-----

^a Representan el número total de pacientes que presentaron el evento, dosis media en gramos y Desviación Estandar. Abreviaturas LES: Lupus Eritematoso Sistémico, AR: Artritis Reumatoide, SAFP: Síndrome Antifosfolípido Primario, DM: Dermatomiositis, LES +SAF: Lupus Eritematoso sistémico y Síndrome Antifosfolípido Secundario, EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, PDN: prednisona, MTX: metotrexate, HCQ: hidroxicloroquina, AZT: azatioprina, MMF: mofetil micofenolato, ASA: aspirina,

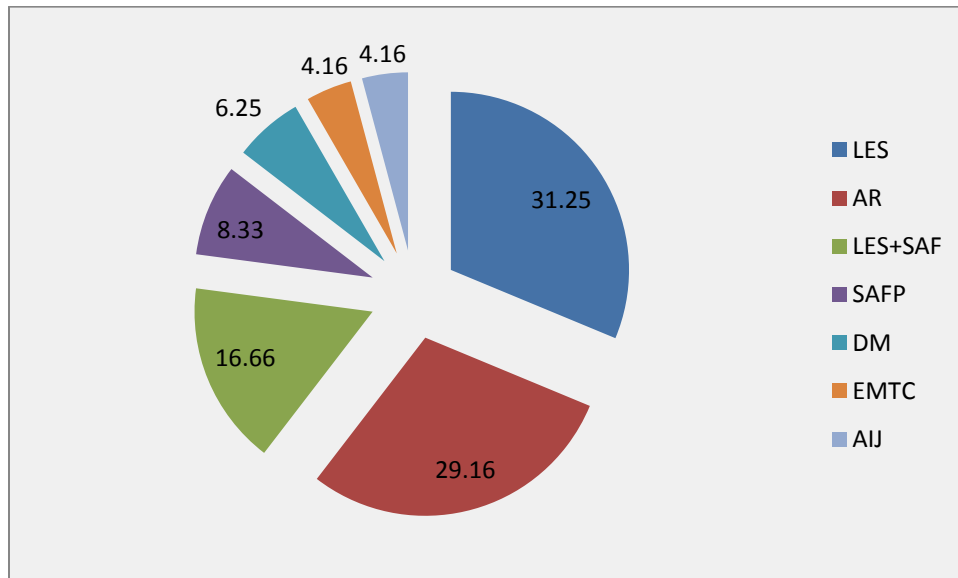
Tabla No. 3 Terapia usada durante el periodo gestacional en una serie de pacientes con Enfermedades Reumáticas, en la Unidad de Reumatología del Hospital Roosevelt 2013-2014

N=48

Medicamento	Pacientes con LES (n=15)	Pacientes con AR (n=14)	Pacientes con LES + SAF (n=8)	Pacientes con SAF (n=4)	Pacientes con DM (n=3)	Pacientes con EMTC (n=2)	Pacientes con AIJ (n=2)
Ningún medicamento	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Prednisona 5-10 mg ^a n/dosis Media en mg/DE	3(10mg +/- 0,0)	11(7.5 mg +/- 2.5 mg)	2(8.75+/- 1.76)	-----	-----	-----	-----
Prednisona 10-20 mg ^a	2(17.5 mg+/- 3.53)	-----	1 (20mg)	1(20mg)	-----	-----	-----
Prednisona > 20 mg ^a	5(35mg+/- 13..22)	-----	2 (37,5 mg +/- 17.67)	3 (33.33mg +/- 15.27)	3(50 mg)	-----	-----
Dosis total de PDN utilizada Durante el periodo gestacional	21.87mg +/- 13.87)	8.86 +/- 4.38	22.5 mg +/- 16.95	33.33 mg +/- 15.27	50mg	6.25 mg +/- 1.76	7.5 mg +/-3.53
HBPM + ASA	-----	-----	3	-----	-----	-----	-----
ASA	-----	-----	8(100mg)	4(100mg)	-----	-----	-----
Metotrexate ^a	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Azatioprina ^a	1(100mg)	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Hidroxicloroquina ^a	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Mofetil	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Micofenolato ^a	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Ciclofosfamida n	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Terapia Biológica n	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

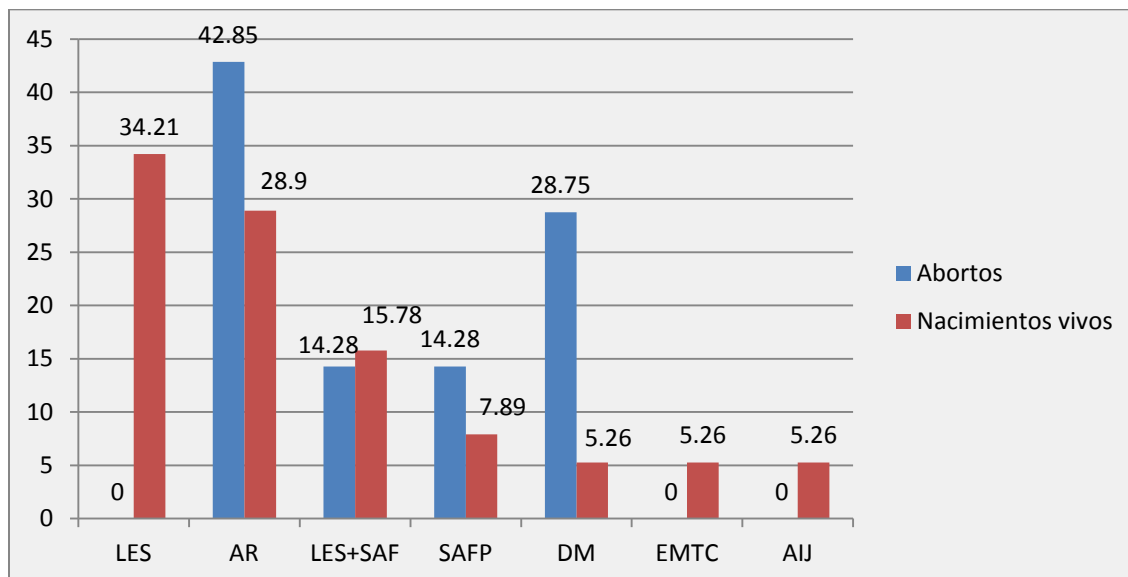
^a Representan el número total de pacientes que presentaron el evento y dosis en mg. ^b Representan el número total de pacientes que presentaron el evento en mg media y desviación estándar. Abreviaturas LES: Lupus Eritematoso Sistémico, AR: Artritis Reumatoide, SAF: Síndrome Antifosfolípido, DM: Dermatomiositis, LES +SAF: Lupus Eritematoso sistémico y Síndrome Antifosfolípido, EMTC: Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo, PDN: prednisona, MTX: metotrexate, HCQ: hidroxicloroquina, AZT: azatioprina, MMF: mofetil micofenolato, ASA: aspirina, HB.PM: heparina de bajo peso molecular (enoxaparina). ASA: acido acetilsalicílico

Grafica No. 1
Distribución por porcentajes de pacientes con enfermedad reumática y embarazo vistas en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014



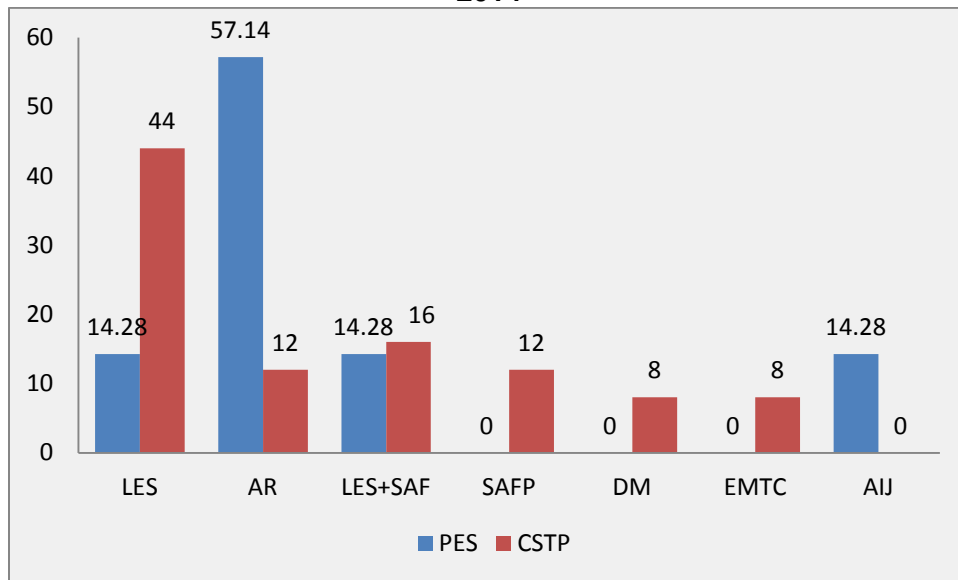
Fuente: Tabla No.1

Grafica No.2
Distribución por porcentajes del desenlace gestacional según enfermedad reumática en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014



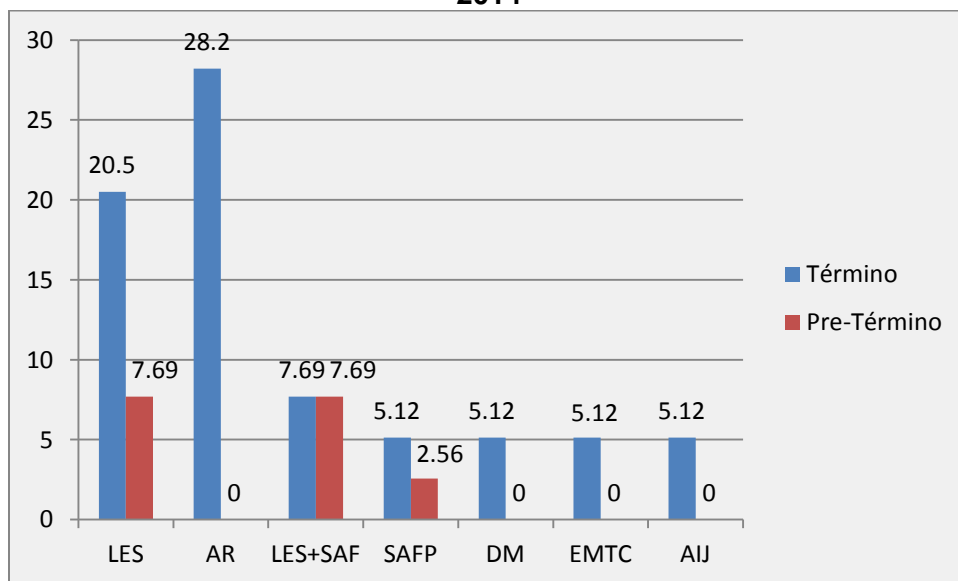
Fuente: Tabla No. 1

Grafica No.3
Distribución por porcentajes de vía de resolución del parto según enfermedad reumática en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014



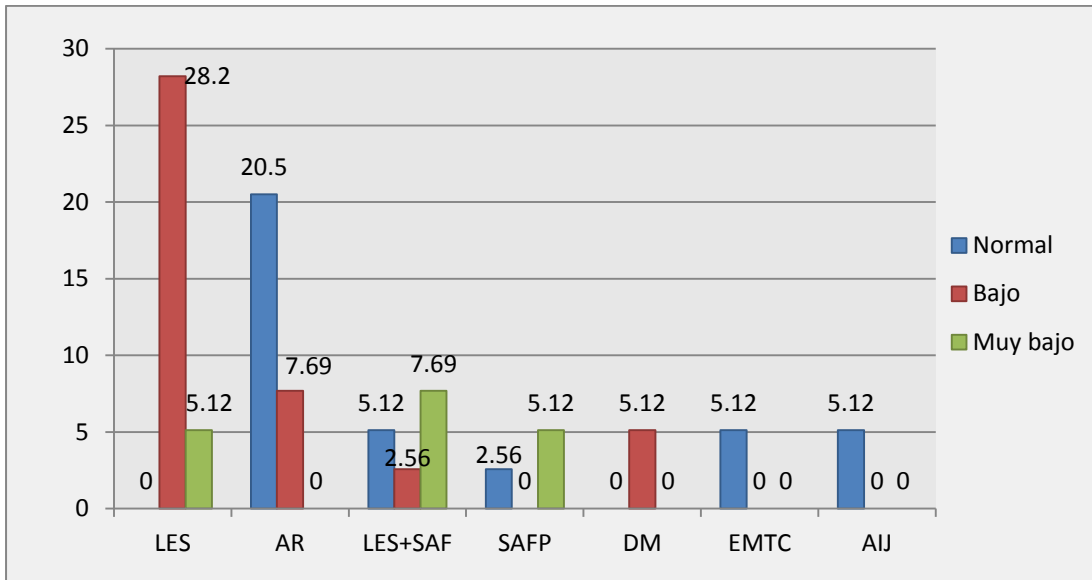
Fuente Tabla No.1

Grafica No.4
Distribución por porcentajes del desenlace gestacional según enfermedad reumática en la unidad de Reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014



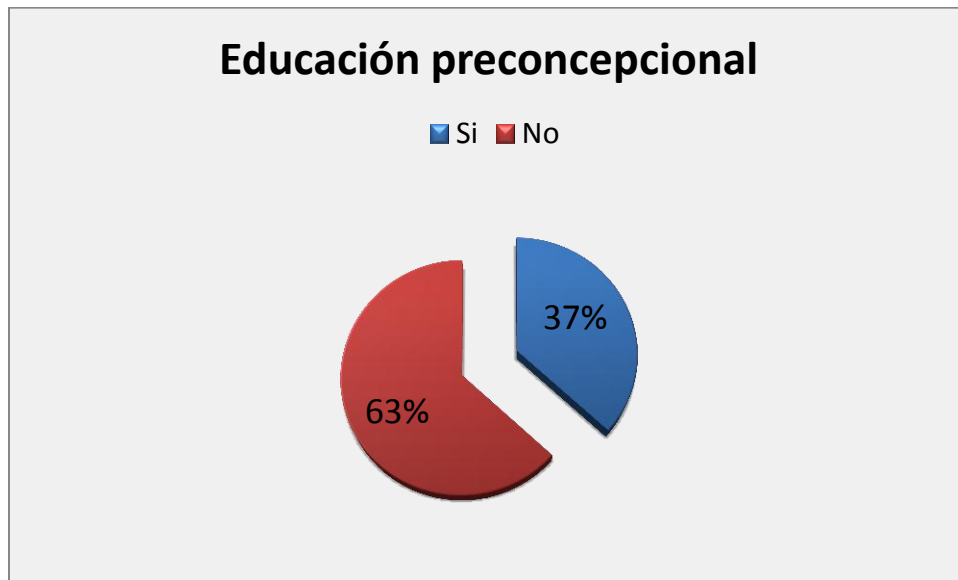
Fuente: Tabla No1.

Grafica No.5
Características ponderales de los recién nacidos según enfermedad reumática en la
unidad de reumatología Hospital Roosevelt durante el año 2013-2014



Fuente: Tabla No1

Grafica No.6
Porcentaje de pacientes que afirmo haber recibido educación preconcepcional en
algún momento desde que se realizo el diagnóstico de la enfermedad



Fuente: Tabla No.1

6.1 Conclusiones

6.1.1 Más del 80% de las mujeres con enfermedades reumáticas logran culminar el embarazo y tener nacimientos vivos y sanos.

6.1.2 La tasa de letalidad fetal fue del 7.6% y se presentó en gestantes con enfermedad activa y anticuerpos anti Ro positivos

6.1.3 Las manifestaciones de actividad en pacientes con Lupus y Síndrome Antifosfolípido, fueron hematológicas en un 15% serológicas en un 3% y renales en un 4%

6.1.4 El embarazo debe ser abordado de manera integral por un equipo multidisciplinario que incluya Médico Reumatólogo, Obstetras y Neonatólogos.

6.1.5 El 63% de las pacientes no recibe asesoramiento preconcepcional.

6.2 Recomendaciones

6.2.1 Implementar la consejería preconcepcional tanto en las clínicas de reumatología como ginecología.

6.2.2 Acordar con la paciente el momento ideal para la concepción.

6.2.3 Exhortar la participación integral de los médicos reumatólogos, ginecólogos y neonatólogos en el manejo de las pacientes con enfermedades reumáticas.

6.2.4 Fomentar la implementación de una base de datos de pacientes embarazadas con enfermedades reumáticas en los diferentes hospitales nacionales donde proporcionen atención reumatológica.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sykes L, Macintyre D, Yap J, Teoh T, Bennett P, The Th1:Th2 Dichotomy of pregnancy and preterm labour Volume 2012, Article ID 967629, 12 pages doi:10.1155/2012/967629
2. Luppi P, How immune mechanisms are affected by pregnancy review. *Vaccine* 21 (2003) 3352-3357
3. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1953;7:320-38
4. Abbas A, Lichtman A, Pillai S, *Inmunología celular y molecular* 6.^a edición. Elsevier España 2008.
5. Gutierrez A, Donato R, Mindlin A, Immunological aspects of normal pregnancy, *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2006;37(3):92-95.
6. Ostensen M, Villiger P, Forger F, Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease, *Autoimmunity Reviews* 11(2012) A437 - A447.
7. Cuellar J, Reyes A, Muños J, Vásquez M, Embarazo y enfermedades Reumáticas: Manifestaciones clínicas y cambios inmunológicos y moleculares, *Revista Mexicana de Patología Clínica*, Vol 49, Núm. I, 15-22. Enero-Marzo, 2002
8. Hunt J, Langat D, McIntire R, Morales PJ. The role of HLA-G in human pregnancy. *Reproductive Biology Endocrinology*. 2006;4 (suppl1):s10.
9. Gayed M, Gordon C Pregnancy and Rheumatic Diseases, *Rheumatology* 2007;46:1634-1640
10. Álvarez J, Cervantes María, Ávila F, Ordoñez J, *Desenlace Obstétrico Antes y Después del inicio de Artritis Reumatoide*, Aportación Original, Instituto Mexicano de Seguro Social, Yucatán México, 2011
11. Golding A, MD, Uzma J, Giles T, Rheumatoid Arthritis and Reproduction, *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 33 (2007) 319-343
12. Gayed M, Gordon C, Pregnancy and Rheumatic diseases, *Rheumatology* 207, 46: 1634-1640 July 2007
13. Crocker L, Lawson N, Fletcher J, Effect of pregnancy and obstructive jaundice on inflammatory diseases: the work of P S Hench revisited *Ann Rheum Dis* 2002;61:307-310
14. Quinteros O, Amador M, Ortiz G, Anaya J, Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity, *Journal of Autoimmunity* 38 (2012) J109-J119.

15. Ibarra E, Beltrán C, Artritis reumatoide: ¿cómo usar los fármacos en el embarazo y la lactancia? *Reumatología Clínica*. 2011;7(4):262–266
16. Torfs C, Katz A, Bateson F, Lam P, Curry C, Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology*.1996;54:84–92
17. Anders E, Källén B, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2001; 15:371–5.
18. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, et al. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322(7281):266–70.
19. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003; 327 (7411):368–72.
20. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62(6):385–92.
21. Chambers C, Tutuncu Z, Johnson D, Jones K, Human pregnancy safety for agents used to treat rheumatoid arthritis: adequacy of available information and strategies for developing post-marketing data. *Arthritis Research Therapy*. 2006;8(4):215
22. Edwards M, Agho K, Attia J, Diaz P, Hayes T, Llingworth A, Roddick L, Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy *American Journal of Medical Genetics Part A, Volume 120A, Issue 4, pages 459–463, 1 August 2003.*
23. Levy R , et al, Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study, *Lupus*.2001;10 (6):401-4
24. Costedoat-Chalumeau N, et al, Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheumatism*. 2003 Nov; 48(11):3207-11.
25. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M, Hydroxychloroquine in lupus pregnancy, *Arthritis & Rheumatism Volume 54, Issue 11, pages 3640–3647, November 2006*
26. Hernandez S, Werler M, Walker A, Mitchell A, Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *American Journal Epidemiology*. 2001 May 15; 153(10):961-8.

27. Ostensen M, Hartmann H, Salvesen K, Low dose weekly methotrexate in early pregnancy. A case series and review of the literature, *Journal of Rheumatology*. 2000 Aug; 27(8):1872-5.
28. Lewden B, Vial T, Elefant E, Nelva A, Carlier P, Descotes J, Low dose methotrexate in the first trimester of pregnancy: results of a French collaborative study. *Journal of Rheumatology*. 2004 Dec;31(12):2360-5
29. Buckley L, Bullaboy C, Leichtman L, Marquez M, Multiple congenital anomalies associated with weekly low-dose methotrexate treatment of the mother, *Arthritis & Rheumatism*, Volume 40, Issue 5, pages 971–973, May 1997
30. Brent R, Teratogen update: reproductive risks of leflunomide; a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before ordering pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology*. 2001 Feb; 63(2):106-12.
31. Chakravarty E, Sanchez-Yamamoto D, Bush T. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes *Journal of Rheumatol*. 2003 Feb; 30(2):241-6.
32. Cassina M, et al, Pregnancy Outcome in Women Exposed to Leflunomide Before or During Pregnancy, *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 64, No. 7, July 2012, pp 2085–2094 DOI 10.1002/art.34419
33. Georgiou P, Politi E, Katsimbri P, et al. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study, *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(9):1014–9
34. Megan E.B. Clowse, MD, MPH, Lupus Activity in Pregnancy, *Rheumatic Disease Clinics of North America* 33 (2007) 237–252,
35. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheumatism* 2005; 52(2):514–21.
36. Moroni G, Quaglini S, Banfi G, et al. Pregnancy in lupus nephritis. *American Journal Kidney Disease* 2002; 40(4):713–20.
37. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheumatism* 2006; 54 (11):3640–7.
38. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, et al inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Research & Therapy*. 2006; 8 (3):209.

39. Ruiz G, Munther A, Khamashta M, Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy Rheumatic Disease Clinics of North America 33 (2007) 287–297
40. Empson M, Lassere M, Craig J, et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database System Review 2005; 18(2):CD002859.
41. Opatrny L, David M, Kahn S, Shrier I, Rey E, Journal of Rheumatology. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a Meta analysis. 2006 Nov; 33(11):2214-21.
42. Herrera M, Lupus Eritematoso Sistémico, Reporte de 50 años de Investigación en Guatemala, Meta análisis retrospectivo. Revista de Reumatología (Guat),(1) 2012 4-16
43. Steen D, Pregnancy in Scleroderma Rheumatic Disease Clinics of North America, 33 (2007) 345–358
44. Seo P, Pregnancy and Vasculitis Rheumatic Disease Clinics of North America, 33 (2007) 299–317
45. Petri M, The Hopkins Lupus Pregnancy Center: Ten Key Issues in Management Rheumatic Disease Clinics of North America, 33 (2007) 227–235

VIII. ANEXOS

8.1 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INVESTIGACION

Embarazo y Enfermedades Reumáticas

PROPÓSITO DEL PROYECTO: La doctora Silvia María Rivera médico internista y estudiante del segundo año de la sub-especialidad de Reumatología le invita a participar en la investigación “**Caracterización de Enfermedades Reumáticas y Embarazo**”. El propósito del presente consentimiento es solicitar su colaboración para obtener datos, de las manifestaciones clínicas de su enfermedad registradas en su expediente clínico. Los pacientes que padecen de Enfermedades Reumáticas y Embarazo según estudios realizados en otras latitudes presentan comportamientos diferentes según el tipo de enfermedad autoinmune algunas de mejoría y otras de deterioro. El estudio tiene como propósito, aprender más acerca del comportamiento del embarazo y de la coexistencia de enfermedades reumática en nuestra población en particular

¿QUÉ SE HARÁ?: Se realizará un estudio observacional (no se realizara ningún procedimiento). Se tomaran datos de su expediente clínico (edad, sexo, lugar de procedencia, síntomas al inicio de la enfermedad, fecha de inicio de la enfermedad diagnóstico, tiempo en lograr la mejoría o remisión, datos clínicos encontrados al examen físico, y estudios de laboratorio hechos hasta la última evaluación de su médico). Se utilizaran cálculos estadísticos y matemáticos de sus datos que nos indicaran el comportamiento del embarazo en las enfermedades reumaticas. El estudio se realizará en todos los pacientes de la consulta externa de adultos de Reumatología del Hospital Roosevelt que deseen participar. El estudio iniciara en enero 2013 y finalizara en diciembre 2013. En total se estima una participación de 83 pacientes participantes. Se determinara el tipo de enfermedad reumática mas frecuente evoucion del embarazo y nacimiento.

PARTICIPACION: Para poder participar únicamente se solicita su consentimiento previo. Se solicita además que brinde de 10 a 15 minutos de su tiempo para poder llenar algunos datos que no pudieran encontrarse en su expediente clínico en una boleta (hoja) recolectora estructurada, sin nombre que recoge las manifestaciones clínicas de su

enfermedad. No se realizarán citas periódicas. No se extraerán muestras de laboratorio. Los pacientes elegibles a participar deben llenar los siguientes requisitos: ser mayores de 12 años, y tener diagnóstico de Embarazo y Enfermedades Reumáticas.

RIESGOS: La participación en este estudio no tiene ningún riesgo, la única molestia o inconveniente será el tiempo requerido para la entrevista. Si sufriera algún daño como consecuencia de la entrevista a que será sometido para la realización de este estudio, el investigador realizará una referencia al profesional apropiado para que se le brinde el apoyo necesario para su recuperación.

BENEFICIOS: Del resultado de su participación en este estudio, no obtendrá ningún beneficio directo, sin embargo, es posible que el investigador y médicos de la Unidad aprendan más acerca de su enfermedad y este conocimiento beneficie a otras personas en el futuro.

Su participación en este estudio es confidencial, los resultados podrían aparecer en una publicación científica o ser divulgados en una reunión científica pero de una manera anónima.

No recibirá ninguna compensación económica por participar en esta investigación.

La información obtenida se utilizara únicamente con el fin de investigación sin fines de lucro. Al formar parte de las personas en estudio el investigador se compromete a no divulgar sus datos personales y hacer de su conocimiento un resumen de los resultados obtenidos.

Antes de dar su autorización para este estudio usted debe haber hablado con la Doctora Silvia María Rivera quien debe haber contestado satisfactoriamente todas sus preguntas. Si quisiera más información más adelante, puede obtenerla llamando al investigador al teléfono 3003-3731 en el horario de 15:00 a 17:00 horas.

Recibiré una copia de este consentimiento firmada para mi uso personal. No perderá ningún derecho legal por firmar este documento.

CONSENTIMIENTO

He leído o se me ha leído, toda la información descrita en esta hoja, antes de firmarla. Se me ha brindado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas en forma adecuada. Por lo tanto, accedo a participar como sujeto de investigación en este estudio

Nombre, cédula y firma del sujeto

Fecha

Nombre, cédula y firma del testigo

Fecha

Nombre, cédula y firma del Investigador

Fecha

Nombre, cédula y firma del padre/madre/representante legal

Fecha

8.2 Instrumento de Recolección de Datos

Número de Boleta _____

Edad _____ No. de Registro _____ estado civil _____ ocupación _____

Residencia _____

analfabeta _____ grado de escolaridad _____ raza _____

Diagnóstico reumatológico _____ Duración de la enfermedad _____

Recibió Asesoramiento Preconcepcional si _____ no _____

Antecedentes Obstétricos:

de gestas _____ # partos _____ # cesáreas _____ # abortos _____

hijos vivos _____

- proteinuria
- Hipertensión gestacional si no
- Preeclampsia si _____ no _____
- Eclampsia si _____ no _____
- Muertes maternas

Tipo de Alumbramiento:

- Cesárea si _____ no _____
- Parto eutócico simple si _____ no _____

Datos perinatales:

Muertes fetales si _____ no _____

Parto pre-término si _____ no _____

Parto a término si _____ no _____

Muy bajo peso al nacer _____ gramos

Bajo peso al nacer _____ gramos

Peso normal _____ gramos

APGAR _____

Complicaciones neonatales _____

Uso de terapia inmunosupresora al momento de la concepción

- Uso de esteroides (dosis) _____
- Uso de metotrexate (dosis) _____
- Uso de azatioprina (dosis) _____
- Uso de Hidroxicloroquina (dosis) _____
- Uso de terapia monoclonal _____
- Otros inmunosupresores _____

Exposición a ciclofosfamida 12 meses previos _____

Si _____ no _____

- **CARACTERISTICAS CLINICAS ENCONTRADAS AL EXAMEN CLINICO**

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio de la tesis titulada: "Embarazo y Enfermedad Reumática" para propósitos de Consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la Ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

