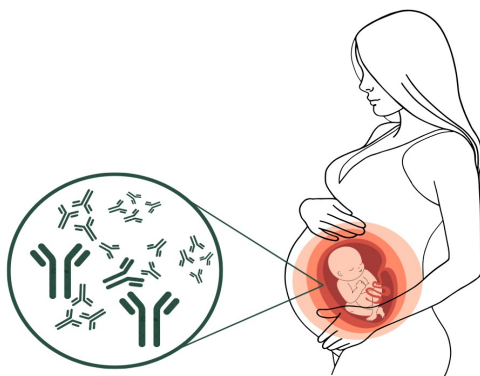




IMPACTO DEL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EMBARAZADAS

ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN URUGUAY, PERÍODO 2014-2024.



Ciclo de Metodología Científica II - 2024

Autores: Valentina Diano Alvarez¹, Victoria Juliani Rivero¹, Gabriel Nogueira Botta¹, Cinthia Romero Bentancor¹, Erika Ross Bertinat¹, Nadia Saturno Bueno¹.

Orientadores: Prof. Adj. Dr. Camilo Castro², Prof. Agda. Dra. Mariana Cora², Asist. Dra. Lucía Noboa².

Grupo: N°6.

Instituciones: Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Cosem Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales y Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas.

Filiación: ¹Ciclo de Metodología Científica II 2024-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. ²Clínica Médica B-Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Índice de contenido.....	1
Índice de tablas y figuras.....	2
Glosario.....	2
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Graphical abstract.....	5
Introducción.....	6
Objetivos.....	13
Metodología.....	14
Consideraciones éticas.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	22
Conclusiones.....	25
Agradecimientos.....	27
Referencias bibliográficas.....	28
Apéndices y anexos.....	30

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Tipos de AcM.....	7
Tabla I. AcM financiados por el Fondo Nacional de Recursos.....	8
Tabla II. Polo materno.....	17
Figura 2. Gráfica de Exposición a Tóxicos.....	18
Figura 3. Motivo de indicación de AcM.....	19
Tabla III. Edad gestacional al momento de suspensión del AcM.....	19
Figura 4. Recuento de empujes.....	20
Figura 5. Peso de los Recién Nacidos.....	21

GLOSARIO

- AcM** - *Anticuerpos monoclonales.*
- BCG** - *Bacilo Calmette-Guerín.*
- CEV** - *Certificado esquema de vacunación.*
- EULAR** - *European League Against Rheumatism.*
- FcRn** - *Receptores Fc neonatales placentarios.*
- FNR** - *Fondo Nacional de Recursos.*
- IgG** - *Inmunoglobulina G.*
- MAb** - *Monoclonal antibody-based.*
- TNF alfa** - *Factor de necrosis tumoral alfa.*

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La utilización de terapias a base de anticuerpos monoclonales (AcM) se ha vuelto indispensable para el manejo de una amplia gama de patologías, indefectiblemente abarcando a las pacientes embarazadas, población para la cual existe escasa bibliografía respecto a su uso, especialmente en Latinoamérica.

OBJETIVO: Este estudio busca describir la población y los resultados materno-perinatales de las embarazadas tratadas con AcM, mediante la revisión de historias clínicas.

METODOLOGÍA: Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Incluyó a aquellas pacientes que recibieron AcM a partir de la semana 20 de gestación, entre enero 2014 hasta abril 2024, asistidas en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Cosem Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales y Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas.

RESULTADOS: Se obtuvo una muestra de 12 pacientes en las cuales se observó predominio de mujeres con Enfermedad de Crohn y tratados con Adalimumab. Se destaca que 41,7% de las pacientes incluidas en este estudio estuvieron expuestas a tabaco y un 66.7% tuvieron empujes de su enfermedad de base, de las cuales 87% requirieron ingreso. No se obtuvo registro de óbitos o muertes neonatales. La media de edad gestacional al nacimiento fue de 36.9 semanas, 33.3% de ellos fueron pretérminos, 41.7% tuvieron bajo peso al nacer y se registraron 2 casos de restricción del crecimiento intrauterino. Tras su nacimiento, 47.7% de los neonatos requirieron cambios en el esquema de vacunación.

CONCLUSIONES: La variabilidad en las respuestas y la faltante de datos son claros indicadores de la necesidad de crear pautas de abordaje nacionales, reforzar la consignación de datos en las historias clínicas y la promoción de educación en salud.

Palabras clave: *anticuerpos monoclonales; embarazo; enfermedades autoinmunes; terapias biológicas.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: The use of monoclonal antibody-based (MAb) therapies has become essential in the management of an array of pathologies, some that also ail particular populations such as pregnant women, scenario on which there is scarce literature, especially in Latin America.

OBJECTIVES: The purpose of this study was to describe the population and obstetric results of pregnant patients that were administered monoclonal antibodies through the review of medical records.

METHODS: Retrospective descriptive observational study that included patients assisted at Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Cosem Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales and Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas who were administered MAbs past week 20 of their pregnancy, between the dates of January 2014 and April 2024.

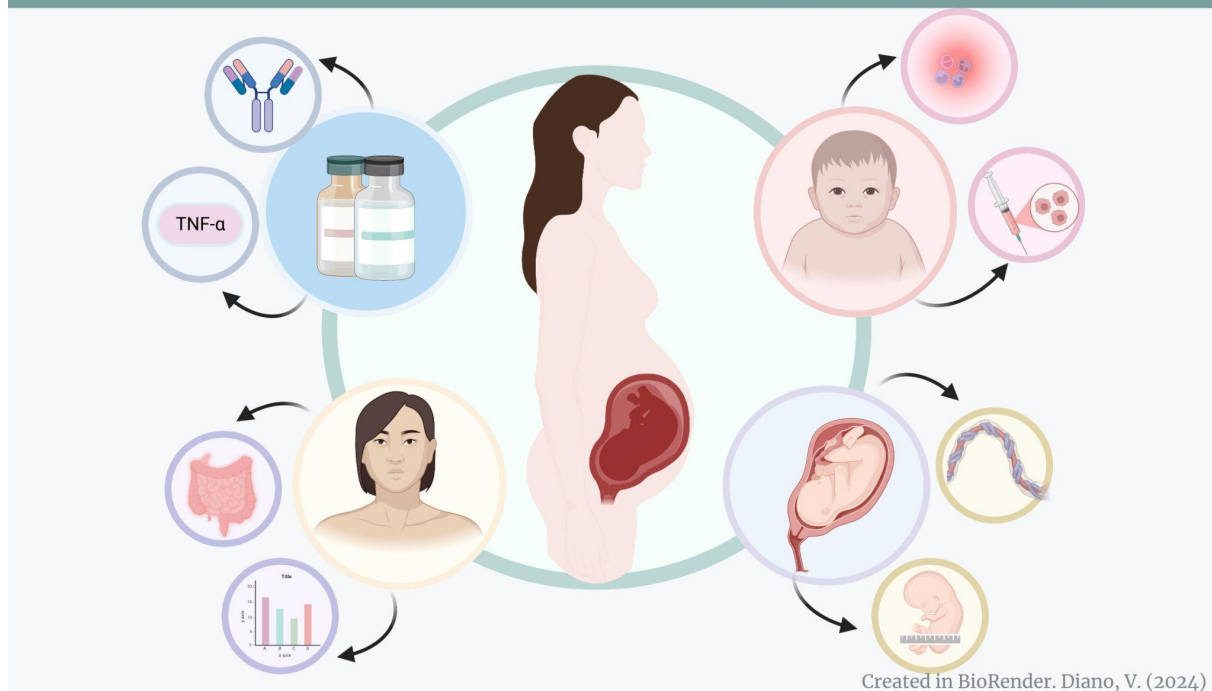
RESULTS: Within the sample of 12 patients obtained, a majority of them had a prior diagnosis of Crohn's Disease and were administered Adalimumab. 41.7% of patients included in this study presented tobacco exposure and 66.7% experienced flare ups of their underlying disease, 87% of which required hospitalization. There were no fetal deaths nor neonatal deaths reported. The mean gestational age at time of birth was 36.9 weeks, 33.3% of them were preterm newborns, 47.7% had low birth weight and there were 2 recorded cases of intrauterine growth restriction. Following their birth, 47.7% of the newborns required modifications of their immunization schedule.

CONCLUSIONS: The arbitrariness of the responses recorded and missing data are clear indicators of the necessity to establish national management guidelines, to reinforce the importance of accurate data recording in medical records and the promotion of health education.

Key words: *monoclonal antibodies, pregnancy, autoimmune disease, biologic therapies.*

GRAPHICAL ABSTRACT

IMPACTO DE LOS AcM EN EL EMBARAZO IMPACT OF MAb ON PREGNANCY



INTRODUCCIÓN

La implementación de terapias en base a fármacos de tipo biológico ha demostrado aumentar la eficacia en el manejo de diversos procesos patológicos, tanto oncológicos, como infecciosos y autoinmunes,⁽¹⁾ representando una alternativa terapéutica más específica y personalizada para pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales.⁽²⁾

Si bien es una práctica relativamente novedosa, durante los últimos 20 años un subgrupo de biológicos, los AcM, se han convertido en la terapia estándar para una variedad de patologías ⁽³⁾, entre ellas el manejo de enfermedades autoinmunes, cuya población de mayor incidencia son mujeres en etapa reproductiva, por lo que el embarazo y su planificación deben ser considerados en la elección del tratamiento.⁽⁴⁾

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Los AcM son inmunoglobulinas diseñadas específicamente para actuar frente a dianas concretas; de similar estructura a los anticuerpos del sistema inmune, su función principal es reconocer y unirse específicamente a ciertos antígenos⁽²⁾ de forma que su administración interrumpa un proceso patológico concreto, estimule una acción celular determinada o desvíe un mecanismo celular hacia una vía de interés.⁽⁵⁾

CLASIFICACIÓN DE AcM

ANTI-TNF ALFA

Los AcM anti-TNF alfa inhiben al factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), citoquina Th1 multifuncional e inflamatoria de las más importantes. Controla el crecimiento de células normales y neoplásicas modulando la expresión de genes relacionados con la diferenciación celular y la función de múltiples estirpes celulares, vinculándose por lo tanto a la patogénesis de varias enfermedades inflamatorias.⁽⁶⁾

Las diferentes estrategias desarrolladas para interferir con los efectos biológicos del TNF alfa incluyen bloquear su liberación, y neutralizar su acción.

Existen diferentes tipos: quiméricos (75% humano, 25% ratón) como el Infliximab y Adalimumab; humanizados (95% humano) como el CDP 571 y Golimumab; recombinante humano frente a la proteína de fusión a la porción Fc del receptor TNF (100% humano), como el Etanercept; fragmentos Fab de anticuerpos anti-TNF alfa humanizados conjugados a polietilenglicol como el Certolizumab(figura 1).⁽⁷⁾

Estos AcM son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes debido a su capacidad para reducir la inflamación y modular la respuesta inmune.⁽²⁾ Suelen emplearse en el manejo de artritis reumatoide, espondiloartritis seronegativa no radiográfica, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, así como en gastroenterología en enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y en dermatología en psoriasis cutánea en placas.⁽⁶⁾

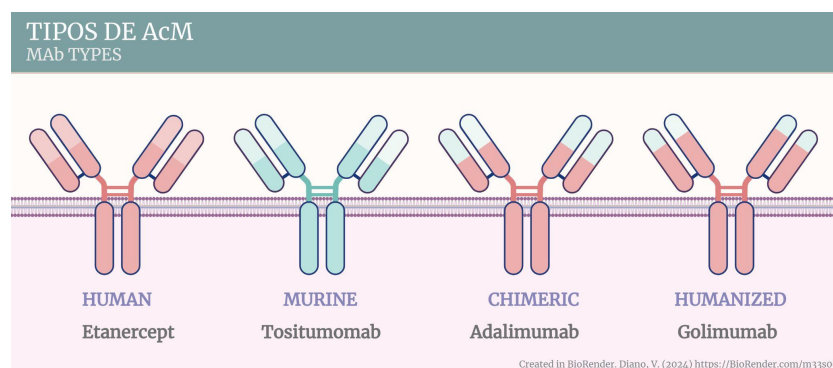


Figura 1. Tipos de AcM. En tonos de rojo secuencias humanas, en tonos de verde secuencias murinas.

ANTI-CD20

Los AcM anti-CD20, están dirigidos contra el antígeno CD20, una proteína presente en la superficie de los linfocitos B. El más utilizado dentro de esta categoría es el Rituximab, un AcM quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas.⁽⁸⁾ Este ha demostrado ser altamente efectivo en el tratamiento de enfermedades como el linfoma no hodgkin, leucemia linfocítica crónica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, trombocitopenia inmune, pénfigo vulgar y esclerosis múltiple.^(2,9)

ANTI-IL-6

El Tocilizumab es un AcM que actúa inhibiendo la IL-6, una citoquina pleiotrópica secretada por distintas células inflamatorias. Al inhibir la IL-6, el Tocilizumab no permite la diferenciación de células B a células plasmáticas, la activación de linfocitos T y la activación de la cascada del complemento.⁽¹⁰⁾

Este AcM se utiliza desde el 2017 para el tratamiento de varios tipos de artritis, aunque cobró gran importancia durante la pandemia por COVID 19, ya que demostró reducir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes críticos.⁽¹⁰⁾

ANTI-JAK

Finalmente, los inhibidores de JAK, bloquean las vías de señalización intracelular asociadas a citocinas, contribuyendo a reducir la actividad inflamatoria excesiva en la artritis reumatoide y psoriásica dentro de los cuales se destacan el Tofacitinib y Upadacitinib.⁽¹⁰⁾

IMPLEMENTACIÓN DE AcM EN URUGUAY

Uruguay cuenta con el Fondo Nacional de Recursos (FNR), una institución regulada por la ley N°16.343 que comenzó a funcionar en el año 1981, a partir de un decreto-ley del año 1980.

Su misión es financiar en forma eficiente procedimientos de medicina altamente especializada y medicamentos de alto costo comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y la sostenibilidad económico-financiera del sistema.⁽¹¹⁾

En la Tabla I se listan los fármacos biológicos financiados por el Fondo Nacional de Recursos.

Tabla I. *AcM financiados por el Fondo Nacional de Recursos*

Anti-TNF α	Anti-JAK	Anti-CD20
- Adalimumab - Infliximab - Golimumab - Etanercept	- Tofacitinib - Upadacitinib	- Rituximab

ACM DURANTE LA GESTACIÓN

FISIOLOGÍA MATERNA

La gestación es un proceso de adaptación continua y gradual de la anatomía y fisiología materna, que conlleva modificaciones como son el aumento del gasto cardíaco, de la actividad de las enzimas hepáticas, de la tasa de filtrado glomerular y del volumen plasmático, la variación en las proteínas de unión y disminución de la concentración de albúmina sérica, entre otras.⁽¹²⁾

Estas adaptaciones suponen una exigencia marcada para la fisiología materna, que, en concomitancia con patologías previas, puede propiciar el desarrollo de distintos estados patológicos.⁽⁴⁾

INMUNIDAD MATERNO-FETAL

En cuanto a los cambios relativos a la inmunidad materno fetal, al término de la gestación la mayoría de los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) del neonato son de origen materno, habiendo atravesado la placenta por transporte activo mediado por receptores Fc neonatales placentarios (FcRn) en los trofoblastos, los cuales comienzan a desarrollarse al inicio del segundo trimestre, alcanzando su máxima actividad durante el tercer trimestre.⁽¹³⁾ Estudios describen que los AcM también presentan transferencia materno-fetal a través del receptor FcRn.^(14,15)

Esta transferencia es muy baja durante la organogénesis, pero aumenta de manera constante después de la semana 13 durante todo el embarazo. El tratamiento de la madre con anticuerpos IgG que expresan alta afinidad por el receptor FcRn después de la semana 30 de gestación puede conducir a niveles séricos fetales/del cordón umbilical iguales o superiores a los niveles maternos.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Estas cifras elevadas suscitan alerta en la comunidad médica respecto a las posibles repercusiones en el sistema inmune del feto en desarrollo, y a larga data la extensión y gravedad de las posibles secuelas.

FARMACOCINÉTICA DE LOS AcM

En lo que refiere a la farmacocinética de los AcM, se describen como partículas cuya gran magnitud limita su distribución al líquido extracelular, con una extravasación desde el plasma al flujo intersticial de carácter lento y que depende de los poros vasculares. Su vía de transporte entre la circulación materna y la fetal, la transcitosis mediada por el FcRn, se expresa en muchas células endoteliales y hematopoyéticas para aumentar el reciclado de estos

anticuerpos, prolongando su vida media e incrementando su concentración sérica en el neonato.⁽⁴⁾

Su vida media en el adulto varía de 9 a 23 días en los anticuerpos monoclonales IgG1 completos y entre 4 y 13 días en las proteínas de fusión Fc como Etanercept y Abatacept.⁽¹⁶⁾

CONSENSO INTERNACIONAL

El grupo de trabajo "EULAR" (European League Against Rheumatism) creó un comité multidisciplinario en 2016 para establecer el marco para la utilización de fármacos antirreumáticos durante el embarazo y la lactancia, mediante el análisis crítico de la literatura reciente y los datos de registros (meta-análisis) disponibles.⁽¹⁶⁾

Con respecto a los AcM, se concluyó que aquellos con la menor cantidad de evidencia de uso en embarazadas, como Rituximab y Tocilizumab, fueran suspendidos antes de la concepción (grado de recomendación D).⁽¹⁶⁾

Por otro lado, con respecto a los AcM Anti-TNF alfa, subgrupo con mayor experiencia reportada de uso en embarazadas, se concluyó lo siguiente: los AcM completos como Adalimumab e Infliximab pueden administrarse hasta la semana 20 de gestación; los anti-TNF alfa recombinantes como Etanercept hasta la semana 30-32; y Certolizumab Pegol (fragmento de AcM) durante todo el embarazo (grado de recomendación B).⁽¹⁶⁾

Estos puntos de corte fueron validados en 2022 por un estudio de sangre de cordón umbilical en recién nacidos de madres que fueron expuestas a los distintos AcM durante el embarazo de acuerdo a estas recomendaciones de EULAR. Se concluyó que, siguiendo los puntos de corte, no se detectó ningún AcM en la sangre del cordón de los recién nacidos, lo cual suma a la evidencia para continuar su uso durante el embarazo.⁽¹⁷⁾

En 2022 se convocó otro grupo de expertos para actualizar los puntos de recomendación, cuya conclusión fue utilizar con un mayor grado de seguridad los AcM Anti-TNF alfa, sin cambios en la postura con respecto al resto de AcM, procurando suspender su uso previo a la concepción.⁽¹⁸⁾

Con respecto al uso de Rituximab, en 2024 Schawke C. y colaboradores realizaron el estudio más grande hasta la fecha, evaluando los efectos sobre la población de linfocitos B del recién nacido en función al momento de suspensión del AcM durante el embarazo. En el mismo se observó que la extensión del

tratamiento hacia las primeras etapas del embarazo no impactó el recuento de linfocitos B de los recién nacidos, hallazgo controversial respecto a la recomendación actual de suspender el Rituximab como mínimo 6 meses antes de la concepción.^(19,20)

EXPOSICIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS

Se ha demostrado que los anticuerpos administrados a la madre y que atraviesan la placenta pueden durar en la sangre del recién nacido hasta 12 meses⁽²¹⁾ con variantes según el AcM administrado. A partir de este conocimiento es que surge la preocupación por la exposición de los recién nacidos a vacunas de microorganismos vivos atenuados, tales como la Bacilo Calmette-Guérin (BCG) o la de Rotavirus, etc. En nuestro país el Esquema de Vacunación indica la administración de la vacuna BCG antes del alta hospitalaria de todos los recién nacidos⁽²²⁾, mientras que la vacuna de Rotavirus tiene costo y es elección de los padres administrarla, correspondiendo sus dosis a los 2, 4 y 6 meses.

Si bien existen estudios de cohorte sobre lactantes que recibieron la BCG que informan ausencia de resultados adversos graves, en nuestro país esta no se administra hasta luego del año de vida.

La mayoría de las pautas, inclusive la de nuestro país⁽²²⁾, recomiendan que todos los lactantes expuestos a AcM eviten todas las vacunas vivas durante los primeros 6 a 12 meses de vida, pudiendo recibir únicamente inmunizaciones inactivas hasta entonces.

DISCUSIONES SOBRE SEGURIDAD & USO

En cuanto a la seguridad de estos fármacos, como fue mencionado previamente, la totalidad de la evidencia experimental disponible se obtuvo a través de modelos animales, en los que se evaluó la farmacocinética y toxicidad de los AcM durante el embarazo, recibiendo una clasificación dentro de las categorías de riesgo B/C.^(19,23)

En la práctica clínica, se suele asumir que los beneficios en la administración de AcM superan a los riesgos, ya que en el caso de suspender el tratamiento, el riesgo inherente al descontrol de la enfermedad de base, para la cual se indican este tipo de tratamientos, se asocia a resultados adversos para el binomio, y que las terapias alternativas u otros inmunosupresores comparables son teratógenos demostrados.⁽⁴⁾

Las discusiones respecto a la utilización de AcM durante la gestación tienen origen en la escasez de evidencia, la relativa juventud de la práctica y la incertidumbre que esto genera para definir qué prima al momento de evaluar la continuidad del tratamiento. Continuarlo, implica sumirse en la incertidumbre de los efectos a largo plazo, y en contraposición, la interrupción puede asociarse con resultados adversos respecto a la patología de base materna y en consecuencia, la salud fetal.⁽⁴⁾

En cuanto al planteo de resultados adversos posibles, se destaca un estudio canadiense de cohorte de 2018, realizado por Tsao NW y colaboradores, el primero de su tipo, en el que se concluyó que la exposición a fármacos biológicos durante el embarazo no se asocia a un incremento significativo en la incidencia de infecciones en el recién nacido hasta el primer año de vida.⁽¹⁾ Aún así, persisten una infinidad de matices a indagar en torno a esta temática, que requieren estudios más extensos, exhaustivos y representativos para posicionarse con firmeza al momento de abordar el escenario de la maternidad y las terapias basadas en anticuerpos monoclonales.

RELEVANCIA DEL ESTUDIO EN URUGUAY

Como fue mencionado previamente, en la actualidad la literatura disponible sobre la utilización de AcM durante la gestación es escasa y consiste mayoritariamente de revisiones sistemáticas que abarcan escenarios puntuales, como el manejo de enfermedades autoinmunes,^(13-15,24-28) su uso durante la pandemia de COVID-19,⁽²⁹⁾ las consecuencias del cruce placentario de estas inmunoglobulinas,^(4,5,30,31) su efecto sobre la lactancia⁽¹⁵⁾ y la ocurrencia de eventos adversos dentro del binomio.^(3,25,32) Esto se debe en parte a que las mujeres embarazadas constituyen una población sistemáticamente excluida de los ensayos clínicos y la identificación de efectos adversos teratogénicos sigue dependiendo de la vigilancia posterior a la comercialización de estos fármacos.^(11,12) Asimismo, la evidencia emergente tiene la limitación de basarse en investigaciones de origen internacional, dificultando la extrapolación de sus resultados a la población de Uruguay.

Es por ésto que la caracterización de la población uruguaya resultaría de gran utilidad para conocer con mayor exactitud la dinámica de las terapias biológicas en este territorio y representaría un precursor para futuras investigaciones respecto a esta temática. Este estudio plantea describir las conductas clínicas

actualmente en práctica para el tratamiento de esta población y los resultados observados tanto en madres, como en fetos y neonatos en un período de 10 años.

Se plantea realizar un estudio multicéntrico, que incluya a entes públicos y privados del país, con el fin de lograr una descripción que sea representativa de la población. Entre los centros que participan se encuentran: el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", considerado referencia nacional para la asistencia de las embarazadas portadoras de patología médica,⁽³³⁾ Cosem Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales (IAMPP) y la Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, los cuales cuentan con servicio de Alto Riesgo Obstétrico.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Describir la población y los resultados materno-perinatales de las embarazadas a las que se administraron anticuerpos monoclonales, atendidas en centros asistenciales públicos y privados de Uruguay, desde el 1/01/2014 al 30/04/2024.

Objetivos específicos:

- Caracterizar desde el punto de vista epidemiológico y clínico a pacientes embarazadas que recibieron anticuerpos monoclonales en Uruguay.
- Describir el uso de anticuerpos monoclonales en las pacientes, detallando cuáles son los fármacos administrados, indicación de los mismos, duración de la exposición, y de ser el caso, la justificación y momento del cese de tratamiento.
- Analizar el control de la enfermedad de base, el transcurso de las pacientes por el embarazo y los resultados obstétricos y neonatales.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño de estudio:

Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

Población:

Se incluyó a aquellas pacientes que recibieron fármacos biológicos a partir de la semana 20 de gestación, en el período de enero 2014 hasta abril 2024, en Uruguay.

Muestra:

Se incluyó a aquellas pacientes que recibieron fármacos biológicos a partir de la semana 20 de gestación, en el período de enero 2014 hasta abril 2024, asistidas en los diferentes centros de salud seleccionados, incluyendo al Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela", Cosem Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales y Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas.

Criterios de inclusión/exclusión:

Inclusión: Pacientes embarazadas que hayan recibido fármacos biológicos luego de las 20 semanas de gestación.

Exclusión: No se consideraron criterios de exclusión.

Variables: Ver tabla "operacionalización de las variables" en anexo 3.

Recolección de Datos:

La recolección de datos se realizó mediante revisión de registros de historias clínicas del periodo 2014-2024 considerando los 6 meses previos a la fecha de última menstruación hasta una semana post parto como indica el formulario de consentimiento informado (anexo 1 y 2). Se estimó un número aproximado de 15-20 participantes para el estudio en su totalidad, según fue reportado por los Jefes de Servicio de Alto Riesgo Obstétrico de cada institución, quienes supervisan la atención de pacientes con estas características. Se accedió a la sección pertinente para la investigación de las historias clínicas de las participantes a través del sector de registros médicos de cada institución, donde se filtraron las historias clínicas del periodo 2014-2024, utilizando los filtros: "embarazo" y "anticuerpos monoclonales". La viabilidad de realizar esta búsqueda fue consultada y confirmada por cada institución.

Se construyó una base de datos utilizando el software de uso libre OpenOffice.⁽³⁴⁾

Plan de Análisis:

Para la descripción del polo materno se utilizaron las variables cuantitativas: Edad de la madre (años), Edad gestacional al momento de suspensión del AcM (semanas), Número de controles prenatales, Tiempo de exposición al AcM durante la gestación (semanas) y Paridad de la madre.

En cuanto a las variables cualitativas se consideraron las siguientes: Presencia de comorbilidades previo al embarazo, Uso de otros fármacos, AcM administrado, Motivo de indicación del AcM, Necesidad de cambio por otro AcM, Consultas preconcepcionales, Exposición a tóxicos durante la gestación, Empujes, Empujes que hayan requerido internación, Cesárea de emergencia, Diagnóstico de Estado Hipertensivo del Embarazo, Diabetes Gestacional e Infecciones graves en la madre.

Para la descripción del feto y el recién nacido se implementaron las variables cuantitativas: Edad gestacional al nacimiento (semanas), APGAR al minuto, APGAR a los 5 minutos y Peso al nacer (gramos).

Las variables cualitativas consideradas para esta parte del binomio fueron: Sexo del recién nacido, Defectos congénitos, Prematuridad, Restricción del Crecimiento Intrauterino, Bajo Peso al Nacer, Infecciones Connatales, Requerimiento de cambio en el esquema vacunal, Muerte fetal y Muerte neonatal.

Todas las variables cuantitativas mencionadas se presentaron numéricamente con medias, desviaciones estándar, mediana y rango, dependiendo de si la distribución es simétrica o no, y se representó visualmente con gráfico de barras o gráfico de dispersión.

Las variables cualitativas se presentaron mediante tablas de distribución donde se indicó el número de casos y frecuencia relativa porcentual y gráficamente mediante gráfico de barras o gráfico circular.

Para el procesamiento de los datos y su análisis se utilizó el software de análisis estadístico JASP, en su versión 0.18.3. ⁽³⁵⁾

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios y de conformidad con las leyes y decretos que rigen la investigación en seres humanos en nuestro país.

El decreto 158/019 del 03/06/2019 el cual remite en su fundamentación de la "Declaración Universal de Derechos Humanos" del año 2000, la "Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos", artículos 44 y 72 de la Constitución de la República, la Ley No 9202 de enero de 1934, el literal c) de artículo 44 del anexo del decreto No 379/008 de agosto del 2008, la Ley No 18331 del 11 de agosto del 2008 "Ley de Protección de Datos Personales", la Ley no 18335 "Derechos y Obligaciones de Pacientes y Usuarios de los Servicios de Salud" de agosto de 2008, el artículo 339 de la ley No 18362 del 6 de octubre de 2008 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Todos los participantes de esta investigación debieron aceptar el consentimiento informado.

Los datos de las pacientes fueron anonimizados mediante la asignación de un número aleatorio a cada una, manteniendo así su nombre en anonimato. Únicamente un participante del equipo tuvo conocimiento de la identidad de cada paciente y fue el responsable de asignar el número correspondiente a cada una de ellas. Los datos de identificación de las pacientes fueron almacenados en una unidad de almacenamiento física para garantizar la protección de su privacidad; ningún dato potencialmente identificable fue publicado.

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros de salud correspondientes. Cosem Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales no contaba con el mismo pero solicitó y aceptó la evaluación por parte del comité de ética de Facultad de Medicina el cual otorgó su aprobación.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 12 pacientes provenientes de los tres centros asistenciales que participaron en el estudio.

ANÁLISIS DEL POLO MATERNO

Se observó que la edad de las participantes tiene una media de 30.1 con un desvío estándar de 5.5 años. La paridad promedio aproximada al momento de cierre del estudio fue de 2 gestaciones (tabla II). Respecto a la presencia de comorbilidades maternas previas a la gestación, una paciente presentó Obesidad, dos pacientes presentaron Hipertensión arterial y una paciente presentó Diabetes mellitus. No hubo pacientes con Cardiopatía ni Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En cuanto a exposición a tóxicos, se observó que un 41.7% (N=5) de las pacientes estuvieron expuestas a tabaco, sin registro de exposición a otras drogas o alcohol (figura 2).

En general las pacientes cursaron un embarazo con adecuada cantidad de controles, con una media de 12 y un desvío estándar de 5.9, de las cuales 33.3% (N=4) contaron con consulta preconcepcional (tabla II).

Tabla II. Polo materno

	Datos validados	Mediana	Media	Desvío estándar	Rango
Edad (años)	12	28	30.08	5.48	14
Consultas prenatales	12	13	12.08	5.95	17
Paridad de la madre	12	1.5	1.83	1.64	5

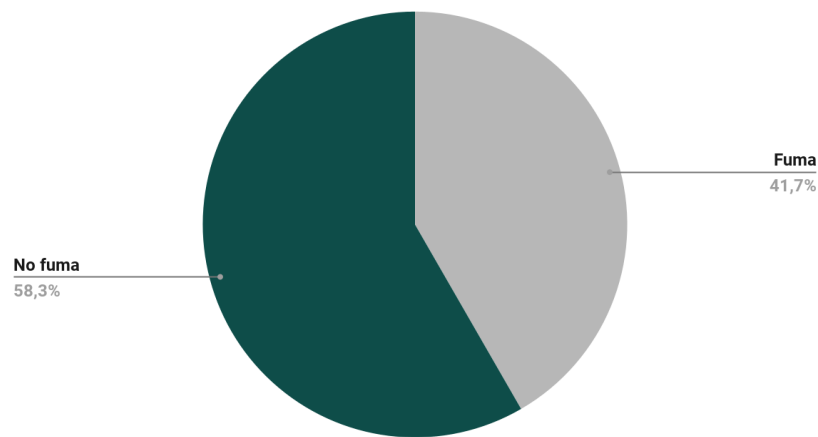


Figura 2. Gráfica de Exposición a Tóxicos. En gris porcentaje de pacientes que fuma (41,7%), en verde el porcentaje que no fuma (58,3%).

Todas las pacientes participantes en el estudio recibieron AcM, indicados como tratamiento para enfermedades autoinmunes.

La distribución de las enfermedades por las que se indicó el AcM es la siguiente: 16.7% (N=2) padecen Lupus Eritematoso Sistémico, 16.7% (N=2) Artritis Reumatoide, 50.3% (N=6) Enfermedad de Crohn, 8.3% (N=1) Colitis Ulcerosa Crónica y 8.3% (N=1) Psoriasis Severa, quedando representada esta distribución en en la figura 3.

Los tratamientos recibidos fueron en base a los siguientes fármacos: 58.3% (N=7) Adalimumab, 16.7% (N=2) Rituximab, 16.7% (N=2) Etanercept y 8.3% (N=1) Infliximab (tabla III).

No hay registros de que alguna de las participantes haya requerido cambio de AcM durante la gestación.

La variable Edad Gestacional al momento de suspensión del AcM tiene una media de 26.5 semanas para aquellas pacientes tratadas con Rituximab, 33 para Etanercept, 32.4 para Adalimumab y 25 para la paciente que recibió Infliximab. Algunos rangos de esta variable son extensos y se abordarán en la discusión (tabla III).

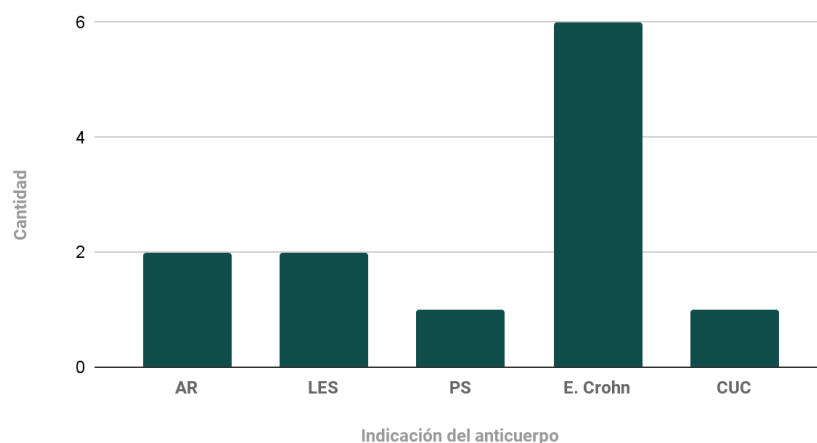


Figura 3. Motivo de indicación de AcM. Se grafica frecuencia de indicación de AcM por patología: Artritis reumatoide (AR) 2 pacientes, Lupus eritematoso sistémico (LES) 2 pacientes, Psoriasis severa (PS) 1 paciente, Enfermedad de Crohn (E. Crohn) 6 pacientes y Colitis ulcerosa crónica (CUC) 1 paciente.

Tabla III. Edad gestacional al momento de suspensión del AcM.					
	Datos Validados	Mediana (semanas)	Media (semanas)	Desvío estándar	Rango
Rituximab	2	26.5	26.5	7.8	11
Etanercept	2	33	33	1.4	2
Adalimumab	7	35	32.4	7.3	18
Infliximab	1	25	25		

La variable Tiempo de exposición al AcM durante la gestación no fue registrada en la historia clínica de las pacientes y no es posible calcularla dada la cantidad de variables externas no contempladas en este estudio que influyen en la misma. Respecto a las variables relativas a los eventos adversos materno-obstétricos, sólo una de las pacientes fue diagnosticada con Estado Hipertensivo del Embarazo y 41.7% (N=5) de las pacientes fue diagnosticada con Diabetes Gestacional.

Se observó que 66.7% (N=8) de las gestantes experimentaron empujes de la enfermedad, de los cuales un 87.5% (N=7) fueron motivo de internación. Solo una de las pacientes presentó alguna infección grave (figura 4).

Por último, en lo que respecta a la culminación de la gestación, 33.3% (N=4) de las pacientes requirieron cesárea de emergencia.

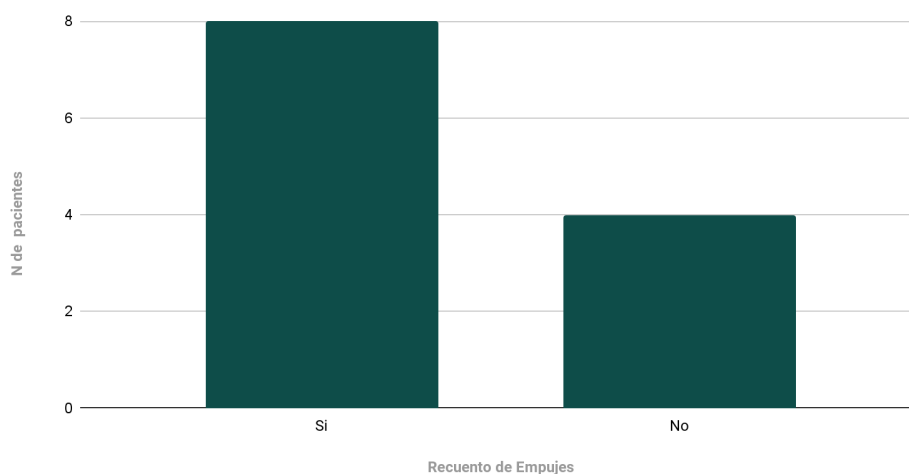


Figura 4. Recuento de empujes.

ANÁLISIS DEL POLO FETAL

No hay registros de fatalidades fetales ni neonatales entre las gestaciones que se evaluaron en este estudio, por lo que se incluyeron datos de 12 recién nacidos.

La distribución del sexo de los recién nacidos es 66.7% (N=8) de sexo masculino y 33.3% (N=4) de sexo femenino, con una media de edad gestacional al nacimiento de 36.9 semanas con un desvío estándar de 2.2 (semanas), y un rango de nacimiento entre 32 y 40 semanas de gestación.

Se destaca que de estos neonatos un 33.3% fueron pretérminos, es decir que nacieron antes de las 37 semanas de gestación.

Al momento del nacimiento la media de APGAR al minuto fue de 8.1 con un desvío estándar de 1.2 mientras que la media para el APGAR a los 5 minutos fue de 9.2, con un desvío estándar de 0.9.

En cuanto a su peso al nacer, la media fue 2848 gramos con un desvío estándar de 669,7 gramos; de los cuales un 41.7% (N=5) se presentó con Bajo Peso al Nacer y un 16.7% (N=2) con Restricción del Crecimiento Intrauterino.

En cuanto a los posibles resultados adversos en los neonatos, un 16.7% (N=2) presentó defectos congénitos al nacimiento.

Si bien no se obtuvieron la totalidad de datos respecto a infecciones que requirieron internación, se constataron 2 casos.

En cuanto al cambio de certificado esquema de vacunación (CEV), no se obtuvieron todos los datos, pero se vio que 41.7%, es decir 5 pacientes requirieron un cambio en el esquema de vacunación.

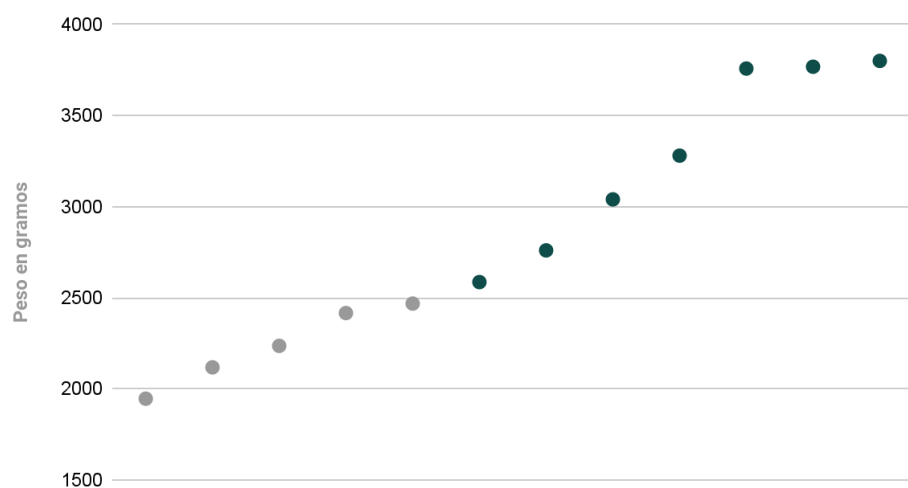


Figura 5. Peso de los Recién Nacidos. Se grafica la distribución del peso de los recién nacidos en gramos. En gris recién nacidos con bajo peso al nacer, en verde recién nacidos normopeso.

DISCUSIÓN

De acuerdo a lo expresado en los resultados, en este trabajo se incluyeron 12 pacientes, muestra reducida pero potencialmente representativa de la población de mujeres sujetas a tratamientos con AcM durante la gestación, ya que las mismas provienen de los principales centros de referencia a nivel país para el seguimiento de pacientes de alto riesgo obstétrico. La muestra obtenida se encuentra en coincidencia con los antecedentes bibliográficos referidos en segmentos anteriores, donde se hace mención a estudios multitudinarios cuya muestra resultó ser ínfima en comparación a la población total.^(1,32) Se desconoce si el número final de participantes se corresponde con las pacientes pasibles de este tratamiento, o si es un indicio de subindicación del uso de AcM dada la escasez de evidencia científica que lo avale.

Es extrapolable a esta población la discusión respecto a la continuidad o interrupción del tratamiento, y el momento óptimo para proceder con esta última. Con los datos obtenidos no se puede dilucidar el razonamiento clínico utilizado para optar por la continuidad o la interrupción de los AcM, ni la oportunidad para el cese. Se observó que la variabilidad entre los abordajes es muy amplia, dándose la situación de que pacientes que presentaron la misma patología de base, expuestas al mismo tratamiento y atendidas en el mismo centro, tuvieron abordajes completamente distintos.

Si bien a nivel internacional han comenzado a publicarse pautas para la utilización de este tipo de terapias, la variabilidad al momento del abordaje en la población uruguaya impulsa la necesidad de crear un protocolo nacional, que reúna la evidencia científica disponible, la experiencia hasta la actualidad con este tipo de tratamientos en este territorio y las características poblacionales con el fin de unificar la toma de decisiones y subsecuentemente obtener mejores resultados.^(16,17)

En cuanto a las características de la población materna, se destaca una alta incidencia de consumo de tabaco (41.7%), factor planteado como desencadenante de empujes en enfermedades autoinmunes y que exacerba sus síntomas acorde a varios estudios internacionales.⁽³⁶⁾ Sería importante ante la gran incidencia de esta variable hacer énfasis en la consejería de cese del hábito

tabáquico y reforzar la educación respecto su impacto en la actividad de las enfermedades autoinmunes.

Dentro de los AcM incluidos en este estudio, es importante destacar que más de la mitad de las pacientes a las que les fue administrado Adalimumab presentaron diabetes gestacional. Este hallazgo es consistente con la información incluida por el Centro de Información de Medicamentos Autorizados⁽³⁷⁾ en la ficha técnica de dicho fármaco, donde se menciona que la hiperglucemia es un efecto adverso frecuente, pudiendo afectar hasta 1 de 10 pacientes. En el mismo también se advierte que su uso durante el embarazo aumenta el riesgo de infecciones en el recién nacido, fenómeno que se replica en este estudio, donde los únicos 2 registros de infecciones en el recién nacido corresponden a pacientes tratadas con Adalimumab.

Respecto a los controles prenatales de las pacientes, en la mayoría se observó un adecuado control en cantidad, hecho que responde al riesgo de estas pacientes y la necesidad de más controles que una paciente que cursa un embarazo sin alto riesgo obstétrico. Aún así, sólo un tercio de las pacientes asistió a un control prenatal, con la importancia que tiene la planificación del embarazo y más tratándose de pacientes con enfermedades crónicas de dicha magnitud.

En el proceso de recolección de datos se vió una falta de varios registros tanto en las historias clínicas de las pacientes como en el Sistema de Información Perinatal.

La variable "Tiempo de exposición al AcM", fue un parámetro difícil de estimar debido a la falta de información precisa y a factores ajenos a este estudio.

Otra información cuyo acceso fue dificultoso fue aquella inherente al CEV, lo cual determinó que los datos respecto a cambios en el esquema de vacunación neonatal sean insuficientes, contando con datos para 5 RN de los 12 totales, imposibilitando una valoración fidedigna del estado inmunológico de los pacientes. La importancia de este dato en particular radica en que los cambios en el esquema vacunatorio están indicados en pacientes de inmunidad endeble, ante los cuales la administración de inoculaciones a microorganismos vivos atenuados, como es la BCG, de administración previo al alta del servicio de neonatología, está desaconsejada. En la misma línea, otro elemento importante

para el análisis del cual no fue posible obtener información suficiente fue la presencia de infecciones neonatales, contando con solo 8 datos de los 12 totales. Para futuros estudios sería de utilidad la sistematización del registro de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales.

CONCLUSIONES

Uruguay cuenta con una población acotada de pacientes tratadas con AcM durante la gestación, suscitando la discusión en el transcurso de esta investigación de si este fenómeno es atribuible a la falta de pautas nacionales de abordaje, que como consecuencia pueda estar excluyendo pacientes pasibles de tratamiento con AcM o si se trata verdaderamente de una problemática de baja incidencia.

De este estudio se desprenden características de la población como el gran porcentaje de exposición a tabaco entre las participantes y la baja incidencia de consultas preconcepcionales, elementos que ameritan un análisis futuro del grado de educación sobre enfermedades autoinmunes en la población que las padece.

En lo que respecta al tratamiento con AcM propiamente dicho, todas las participantes tenían indicación de este tipo de terapia como forma de manejo de sus patologías autoinmunes preexistentes, siendo la más prevalente la Enfermedad de Crohn y el fármaco más administrado el Adalimumab. No es claro el nexo entre la edad gestacional y el momento de interrupción del tratamiento en aquellos casos donde se optó por la suspensión del AcM.

Respecto a esto, se evidencia una gran deuda de información en cuanto a la consignación de datos de las historias clínicas de estos pacientes, madres e hijos por igual, con faltantes que atañen particularmente a la esfera inmunológica e imposibilitan por lo tanto cualquier tipo de retroalimentación del propio sistema de salud, en cuanto a la eficacia de terapias biológicas.

Por esto se destaca la importancia de llevar a cabo un buen registro del historial clínico del paciente y del beneficio de la elaboración de pautas de abordaje nacionales, elementos que estandarice el ejercicio de la medicina y cuyo impacto en el paciente puede muchas veces marcar la diferencia entre un evento adverso y un éxito terapéutico. Teniendo en cuenta que estas recomendaciones tienen sus complejidades, vale destacar un accionar quizás más asequible como la educación en salud.

Esta investigación tiene como intención ser de las primeras de tantas, que aborde la problemática de las pacientes que transitan un embarazo al mismo tiempo que afrontan una enfermedad autoinmune y se benefician del uso de AcM. Entre las posibles vertientes futuras de esta investigación se propone el análisis comparativo de los resultados ginecoobstétricos entre la población descrita en esta oportunidad y aquellas pacientes que padecen las mismas patologías y no recibieron AcM, el impacto general en la salud pediátrica de los hijos de madres expuestas a estas terapias en un mayor marco temporal al de este estudio, y en pos de facilitar la elaboración de pautas de abordaje, una revisión más extensiva de la bibliografía disponible respecto a los AcM utilizados en el sistema de salud uruguayo para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece profundamente a las instituciones Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Cosem Institución de Asistencia Médica Privada de Profesionales y Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas por brindar el espacio y los recursos necesarios para llevar a cabo esta investigación.

Al personal de registros médicos del Hospital de Clínicas se agradece por su apoyo invaluable a lo largo del estudio y asistencia en el acceso a la información necesaria.

Se reconoce la disposición y colaboración del Dr. Pablo Cabral, jefe del Departamento de Investigación y Docencia del Hospital Militar.

Se destaca especialmente a la docente Patricia Aguirrezabal del Departamento de Metodología Científica por su asesoramiento a lo largo del proceso.

A Alicia Aleman y Mercedes Colomar se les agradece por su colaboración en los inicios de este proyecto, brindando herramientas que fueron esenciales en el desarrollo del mismo.

Por último a Silvina Bartesaghi coordinadora del curso por su dedicación y compromiso, estando presente en cada etapa del mismo. Su apoyo constante ha sido fundamental para llevar a cabo la primera investigación como estudiantes y futuros profesionales de la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsao NW, Lynd LD, Sayre EC, Sadatsafavi M, Hanley G, De Vera MA. Use of biologics during pregnancy and risk of serious infections in the mother and baby: a Canadian population-based cohort study. *BMJ Open*. 20 de febrero de 2019;9(2):e023714.
2. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics /. 13th ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.;
3. Wickenheisser NE, Craig AM, Kuller JA, Dotters-Katz SK. The Risks and Benefits of Monoclonal Antibody Therapy During Pregnancy and Postpartum: Maternal, Obstetric, and Neonatal Considerations. *Obstet Gynecol Surv*. julio de 2023;78(7):429-37.
4. Van Gendt J, Emaus R, Visschedijk MC, Touw DJ, Bouwknegt DG, De Leeuw K, et al. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies Throughout Pregnancy: A Systematic Literature Review. *Clin Pharmacokinet*. mayo de 2024;63(5):589-622.
5. Casanova Estruch B. Safety profile and practical considerations of monoclonal antibody treatment. *Neurol Engl Ed*. abril de 2013;28(3):169-78.
6. Romanowska-Próchnicka K, Felis-Giemza A, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska-Gorycka A, Szukiewicz D. The Role of TNF- α and Anti-TNF- α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *Int J Mol Sci*. 13 de marzo de 2021;22(6):2922.
7. Hinojosa J. Anticuerpos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23(5):250-7.
8. Agencia Europea de Medicamentos. MabThera: EPAR - Información del producto. [Internet].
9. Dernoncourt A, Liabeuf S, Bennis Y, Masmoudi K, Bodeau S, Laville S, et al. Fetal and Neonatal Adverse Drug Reactions Associated with Biologics Taken During Pregnancy by Women with Autoimmune Diseases: Insights from an Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database (VigiBase®). *BioDrugs*. enero de 2023;37(1):73-87.
10. Tratamientos con Medicamentos [Internet]. Fondo Nacional de Recursos. Disponible en: https://www.fnr.gub.uy/pagina_de_presentaci/tratamientos-con-medicamentos/
11. ¿Qué es el Fondo Nacional de Recursos? [Internet]. Fondo Nacional de Recursos. Disponible en: <https://www.fnr.gub.uy/que-es-el-fondo-nacional-de-recursos/#:~:text=Desde%20el%20punto%20de%20vista,%2C%20un%20representante%20del%20BPS%20>
12. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(2):161.e1-161.e65.
13. Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatol Oxf Engl*. agosto de 2014;53(8):1377-85.
14. Soh MC, Nelson-Piercy C. High-risk pregnancy and the rheumatologist. *Rheumatology*. 1 de abril de 2015;54(4):572-87.
15. Beltagy A, Aghamajidi A, Trespidi L, Ossola W, Meroni PL. Biologics During Pregnancy and Breastfeeding Among Women With Rheumatic Diseases: Safety Clinical Evidence on the Road. *Front Pharmacol*. 2021;12:621247.
16. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. mayo de 2016;75(5):795-810.
17. Ghalandari N, Kemper E, Crijns I (Hubertina), Wolbink G, Rispens T, Smeele HT, et al. Analysing cord blood levels of TNF inhibitors to validate the EULAR points to consider for TNF inhibitor use during pregnancy. *Ann Rheum Dis*. marzo de 2022;81(3):402-5.
18. Ramoni VL, Häfeli C, Costedoat-Chalumeau N, Chambers C, Dolhain RJE, Govoni M, et al. Changes to expert opinion in the use of antirheumatic drugs before and during pregnancy five years after EULAR: points to consider. *Rheumatology*. 2 de noviembre de 2022;61(11):e331-3.
19. Saint-Raymond A, De Vries C. Medicine safety in pregnancy and ambitions for the EU

- medicine regulatory framework. *Clin Pharmacol Ther.* julio de 2016;100(1):21-3.
20. Schwake C, Steinle J, Thiel S, Timmesfeld N, Haben S, Ayzenberg I, et al. Neonatal B-Cell Levels and Infant Health in Newborns Potentially Exposed to Anti-CD20 Monoclonal Antibodies During Pregnancy or Lactation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* julio de 2024;11(4):e200264.
 21. Beaulieu DB. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women with Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines.
 22. Minisiterio de Salud Publica. Esquema de Vacunación [Internet]. Ministerio de Salud Publica. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/esquema-nacional-vacunacion>
 23. Korth-Bradley J. Industry Perspective of Drug Development for Pregnant/Breastfeeding Women. *Clin Pharmacol Ther.* julio de 2016;100(1):19-21.
 24. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. septiembre de 2019;71(9):1400-12.
 25. O'Byrne LJ, Alqatari SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khashan AS, Murphy GP, et al. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* julio de 2022;129(8):1236-46.
 26. Sánchez-García V, Hernández-Quiles R, de-Miguel-Balsa E, Giménez-Richarte Á, Ramos-Rincón JM, Belinchón-Romero I. Exposure to biologic therapy before and during pregnancy in patients with psoriasis: Systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* octubre de 2023;37(10):1971-90.
 27. Valor L, Ovalles-Bonilla JG, Hernández-Flórez D, López-Longo FJ. Treatment with monoclonal antibodies and pregnancy in women with systemic inflammatory diseases: A special situation. *Reumatol Clin.* 2016;12(6):359-60.
 28. Smith JB, Hellwig K, Fink K, Lyell DJ, Piehl F, Langer-Gould A. Rituximab, MS, and pregnancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* julio de 2020;7(4):e734.
 29. McCreary EK, Lemon L, Megli C, Oakes A, Seymour CW, UPMC Magee Monoclonal Antibody Treatment Group. Monoclonal Antibodies for Treatment of SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy : A Cohort Study. *Ann Intern Med.* diciembre de 2022;175(12):1707-15.
 30. Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell.* enero de 2018;9(1):15-32.
 31. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine.* 28 de julio de 2003;21(24):3365-9.
 32. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, Bernard N, network of French pharmacovigilance centres, Beghin D, et al. Pregnancy outcome after TNF- α inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* octubre de 2015;80(4):727-39.
 33. User S. Alto riesgo obstétrico [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.medicab.hc.edu.uy/index.php/alto-riesgo-obstetrico/>
 34. Apache OpenOffice - Official Site - The Free and Open Productivity Suite [Internet]. [citado 30 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.openoffice.org/>
 35. JASP Team. JASP (Version 0.18.3)[Computer software] [Internet]. 2024. Disponible en: <https://jasp-stats.org/>
 36. Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* enero de 2007;19(1):49-54.
 37. AMGEVITA 20 mg solución inyectable en jeringa precargada. CIMA, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1161164010/P_1161164010.html.

APÉNDICES Y ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado:

Sra. [nombre de la paciente],

Buenos días,

Mi nombre es [nombre del entrevistador], estudiante de sexto año de la carrera de medicina y pertenezco a [centro correspondiente].

La estamos llamando porque estamos realizando una investigación sobre el uso de los anticuerpos monoclonales durante el embarazo y nos consta que usted es una de las pacientes que recibió dicho tratamiento.

¿Estaría usted interesada en participar de la investigación? ¿Me permitiría grabar la siguiente conversación?

[Respuesta: NO, muchas gracias por su tiempo].

[Respuesta SI, muchas gracias por desear participar].

El propósito de esta información es ayudarle a decidir si acepta participar en una revisión de su historia clínica, que forma parte de una investigación en salud dirigida por la unidad de alto riesgo obstétrico del hospital [centro correspondiente] cuyo título es: “caracterización de las gestantes tratadas con anticuerpos monoclonales, reporte durante el período del 2014 hasta el 2024 en los centros públicos y privados del Uruguay”.

El objetivo de esta investigación es describir la población y los resultados materno-perinatales de las embarazadas a las que se administraron anticuerpos monoclonales, atendidas en centros asistenciales públicos y privados de Uruguay, desde el 1/01/2014 al 30/04/2024.

Si acepta participar, se le pedirá que nos permita el acceso a la historia clínica del período de su embarazo, que incluye los datos del feto y recién nacido en la primera semana de vida.

Su participación en esta investigación no tiene riesgos y no contempla beneficios personales directos.

Sus datos serán confidenciales. Toda la información que usted entregue será usada exclusivamente para los propósitos de esta investigación.

Los resultados obtenidos podrían ser publicados en revistas académicas o libros y/o ser presentados en conferencias, sin embargo, su identidad no será revelada.

Su participación en esta investigación es completamente voluntaria. Usted tiene derecho a no aceptar participar y terminar su participación en cualquier momento, sin mediar explicación, y sin consecuencia para usted.

Si tiene preguntas acerca de esta investigación, puede contactar a la investigadora responsable Lucía Noboa, cuyo teléfono es 091659176 y correo electrónico lucianoboa@gmail.com.

Esta investigación ha sido revisada y aprobada por el Comité de ética en Investigación [del centro correspondiente] por lo que si usted tiene alguna duda, pregunta o reclamo, o si considera que sus derechos no han sido respetados, puede contactar a [mail del Comité de ética de cada centro].

A continuación indique su interés en participar o no en esta investigación:

SÍ, acepto participar.

NO, no acepto participar.

Anexo 2: PLANILLA de REGISTRO DE CONSENTIMIENTOS TELEFÓNICOS

Identificación de la Paciente:	Nombre de quien recabó el consentimiento:	Fecha:

Anexo 3: Tabla de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables			
Variables	Definición	Clasificación	Unidad / Valores
Madre			
Edad Materna		Cuantitativa discreta Escala de Razón.	Años
Presencia de Comorbilidades	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales. Se considerarán: Obesidad, Diabetes, Hipertensión, Cardiopatías, Enfermedad Pulmonar Previa (Asma, Epoc, entre otras)	Cualitativa Nominal Politómica.	-
Fármacos de uso crónico	Tratamiento farmacológico de uso crónico	Cualitativa Nominal dicotómica	Si = 1 / No = 0
AcM Administrado	Nombre del fármaco	Cualitativa Nominal Politómica	-
Motivo de indicación del AcM	Patología de base por la cual se requirió comienzo del uso de AcM	Cualitativa Nominal Politómica	-
Necesidad de cambio por otro AcM	En caso de haber requerido cambio por otro.	Cualitativa Nominal Dicotómica	-
AcM por el cual se sustituye en caso de cambio	Nombre del AcM administrado	Cualitativa Nominal Politómica.	
Edad Gestacional al momento de suspensión del tratamiento		Cuantitativa Discreta Escala de Razón	Semanas
Consulta Preconcepcional		Cualitativa Nominal Dicotómica	Si = 1 / No = 0
Número de Controles Prenatales		Cuantitativa Discreta Escala de Razón	-

Exposición a Tóxicos	Estuvo o no expuesta a tóxicos y a cual estuvo expuesta	Cualitativa Politómica	Nominal	-
Tiempo de Exposición al AcM		Cuantitativa Escala de Razón	Discreta	Semanas
Paridad de la madre		Cuantitativa Escala de Razón	Discreta	-
Eventos Materno-Obstétricos Adversos				
Empujes	Presencia de brotes de la enfermedad de base consignados en la historia clínica	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si = 1 / No = 0
Empujes que motivaron internación		Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si = 1 / No = 0
Cesárea de Emergencia		Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si = 1 / No = 0
Estados Hipertensivos del Embarazo	Presencia durante el embarazo de preeclampsia/ eclampsia/ hipertensión gestacional	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si = 1 / No = 0
Diabetes gestacional		Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si = 1 / No = 0
Infecciones graves de la madre	Consideradas aquellas que requirieron hospitalización	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si = 1 / No = 0
Feto/ Recién Nacido				
Sexo del Recien Nacido		Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino / Femenino
Edad Gestacional al Nacimiento		Cuantitativa Escala de Razón	Discreta	Semanas
APGAR al minuto		Cuantitativa Escala de Razón	Discreta	0 a 10
APGAR a los cinco minutos		Cuantitativa Escala de Razón	Discreta	0 a 10

Peso al Nacer		Cuantitativa Escala de Razón	Continua	Gramos
Eventos Fetales / Neonatales				
Defectos congénitos	Cualquier tipo de error del desarrollo, sea físico, funcional, sensorial o motor	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0
Prematuridad	Todo recién nacido menor a 37 semanas de edad gestacional	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0
Muerte Fetal	Luego de 24 semanas de gestación hasta el nacimiento inclusive	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0
Muerte Neonatal	Muerte del recién nacido dentro de los primeros 7 días de vida	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0
Restricción del Crecimiento Intrauterino	Fetos con talla para la edad gestacional por debajo del percentil 10 de las curvas de crecimiento	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0
Bajo Peso al Nacer	Todos aquellos que pesaron <2500 gramos al nacer	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0
Infecciones	Consideradas aquellas que requirieron hospitalización	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0
Cambio del esquema de vacunación		Cualitativa Dicotómica	Nominal	Si =1 No=0