



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**RESULTADOS GESTACIONALES EN PACIENTES CON
ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y/O
ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS
POSITIVOS**

Daniel Rando Zalduendo

Luis Sáez Comet

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza 2015

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE	2
1. RESUMEN / ABSTRACT	5
2. INTRODUCCIÓN	7
3. OBJETIVOS	10
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
4.1. Tipo de estudio y pacientes	11
4.2. Criterios de inclusión	11
4.3. Criterios de exclusión.....	11
4.4. Creación de subgrupos y sus criterios	11
4.5. Variables estudiadas	12
4.6. Variables resultado	12
4.7. Análisis estadístico	13
5. RESULTADOS.....	14
5.1. Descripción de la muestra	14
5.2. Resultados gestacionales según subgrupo diagnóstico.....	16
5.3. Análisis univariante de asociación. (Variables cualitativas)	19
5.4. Análisis univariante de asociación. (Variables Cuantitativas)	24
6. DISCUSIÓN	26
7. CONCLUSIONES.....	28
8. BIBLIOGRAFÍA	29
9. ANEXOS.....	30

Índice de tablas

Tabla 1. Tabla de frecuencias de la distribución de la muestra por categorías diagnósticas.	14
Tabla 2. Tabla de frecuencias de los resultados de la gestación.....	15
Tabla 3 Resultados gestacionales según categoría diagnóstica.....	16
Tabla 4. Variables con asociación significativamente estadística a LNB.	19
Tabla 5. Variables con asociación significativamente estadística a Aborto + Pérdida Fetal.....	20
Tabla 6 Variables con asociación significativamente estadística a Pérdida Fetal.....	21
Tabla 7. Variables con asociación significativamente estadística a Preeclampsia/Eclampsia.....	22
Tabla 8. Variables con asociación significativamente estadística a IFGR.....	22
Tabla 9. Variables con asociación significativamente estadística a prematuridad.....	23
Tabla 10. Variables con asociación significativamente estadística a Evolución Gestacional Favorable.....	23
Tabla 11 Medias estadísticas en función del resultado gestacional de recién nacido vivo.....	24
Tabla 12 Medias estadísticas en función del resultado gestacional de aborto.....	25
Tabla 13. Medias estadísticas en función del resultado gestacional de pérdida fetal. .	25
Tabla 14. Medias estadísticas en función del resultado gestacional de brotes durante el embarazo.....	25

Índice de figuras

Figura 1. Porcentaje de cada categoría diagnóstica.....	14
Figura 2. Porcentaje de los resultados gestacionales.....	15
Figura 3. Porcentaje de la tasa de recién nacidos en función de los subgrupos diagnósticos.....	16
Figura 4. Porcentaje de la tasa de pérdida fetal en función de los subgrupos diagnósticos.....	17
Figura 5 Porcentaje de la tasa de pre/eclampsia en función de los subgrupos diagnósticos.....	17
Figura 6. Porcentaje de la tasa prematuridad en función de los subgrupos diagnósticos.....	17
Figura 7. Porcentaje de la tasa de LWNB en función de los subgrupos diagnósticos....	18
Figura 8. Porcentaje de las gestaciones que presentaron brote de enfermedad autoinmune en función de los subgrupos diagnósticos.....	18
Figura 9. Porcentaje de gestaciones con evolución favorable en función de los subgrupos diagnósticos.....	19

Figura 10. ORs y Límites de las variables con asociación a LNB.	20
Figura 11. ORs y Límites de las variables con asociación a Abortos + Pérdida Fetal.	21
Figura 12. ORs y Límites de las variables con asociación a Pérdida Fetal.	21
Figura 13. ORs y Límites de las variables con asociación a Pre/Eclampsia.	22
Figura 14. ORs y Límites de las variables con asociación a IFGR.	22
Figura 15. ORs y Límites de las variables con asociación a Prematuridad.	23
Figura 16. ORs y Límites de las variables con asociación a Evolución Gestacional Favorable.	24

1. RESUMEN / ABSTRACT

Introducción: Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) se producen preferentemente en las mujeres, a menudo durante sus años reproductivos. Durante el embarazo, profundos cambios del entorno hormonal tienen lugar condicionando cambios en la inmunidad, que pueden afectar al resultado gestacional y a la evolución de la gestación produciendo complicaciones obstétricas. Las mujeres con EAS tienen una tasa menor de Recién Nacidos Vivos que sus controles emparejados por edad de la población general. Así mismo el resultado gestacional varía en función del tipo de EAS que la paciente presente y de otras variables tales como extensión de la enfermedad y la gravedad, la presencia de autoanticuerpos, comorbilidades, terapia, así como factores no relacionados con la enfermedad.

Objetivos: Describir y comparar resultados y complicaciones obstétricas en pacientes con diferentes EAS y con diferentes autoanticuerpos positivos e investigar las variables que influyen sobre dichos resultados.

Material y métodos: Seguimiento prospectivo de 279 gestaciones en 218 mujeres en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Desde junio de 2007 hasta marzo de 2015. Análisis descriptivo de los datos y contraste de hipótesis para asociación con variables.

Resultados: 226 gestaciones (81%), concluyeron en Recién Nacido Vivo (LNB), 37 (13.30%) en Aborto anterior a la 10 semana, y 8 (2.9%) en Pérdida Fetal. El grupo que menor tasa de LNB obtuvo fue el de Síndrome Antifosfolípido Primario (PAPS), con un 72.70%, y el mayor el de Conectivopatía Indiferenciada sin Anticuerpos antifosfolípidos (UCTD). Las variables que más influyeron la tasa de LNB fueron la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos (OR: 0,143 IC 95% p<0.001) e Historia de abortos previos (OR: 0,337 IC 95% p<0.001).

Conclusiones: La presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos ya sea en el PAPS o asociados a otras EAS, condiciona un peor resultado gestacional, así como historia previa de abortos. La mayor tasa de complicaciones pero con gestación a término, se relacionó con pacientes con Lupus y mayor número de anticuerpos.

Palabras clave: Resultado gestacional, Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Antifosfolípido Primario, Conectivopatía Indiferencia, Pérdida Fetal, Antcuerpos Antifosfolípido.

Introduction: Systemic Autoimmune Diseases (SAD) take place mostly in women, often during their reproductive years. During pregnancy, important changes in the hormonal environment occur, conditioning immunity changes, which can affect the pregnancy outcome and the evolution of pregnancy, producing obstetric complications. Women suffering from have a lower rate of live births than their age-matched controls from the general population. Likewise the pregnancy outcome vary depending on the type of SAD the patient present, and other variables such as extent of the disease and severity, presence of autoantibodies, comorbidities, therapy and factors unrelated to the disease.

Objectives: To assess pregnancy outcomes and complications in patients with different SAD and/OR positive Antiphospholipid Antibodies and to investigate the different variables that influence pregnancy results.

Methods: Prospective study of 279 pregnancies in 218 women in the Systemic Autoimmune Diseases Unit of Internal Medicine, Hospital Miguel Servet, Zaragoza. From June 2007 to March 2015. Descriptive analysis of the data and hypothesis testing for association with variables.

Results: 226 pregnancies (81%), ended in Live New Born (LNB), 37 (13.30%) in Miscarriage previous to 10th gestational week, and 8 (2.9%) in Fetal Loss. The group with lower rate for LNB was the Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS), with 72.70% of LNB, and the one with the highest rate was the Undifferentiated Connective Tissue Disease without antiphospholipid antibodies (UCTD). The variables that most influenced the rate of LNB were the presence of any antiphospholipid antibodies (OR: 0.143; 95% IC p <0.001) and history of previous miscarriages (OR: 0.337; 95% IC p <0.001).

Conclusions: The presence of antiphospholipid antibodies either the in the PAPS or associated with other EAS, and the history of previous abortions, conditions a worse pregnancy outcome. The highest rate of pregnancy complications but with LNB was associated with lupus patients and a higher number of antibodies.

Keywords: Pregnancy outcomes, Systemic Autoimmune Diseases, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Antiphospholipid Syndrome, Fetal Loss, Antiphospholipid antibodies.

2. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) se producen preferentemente en las mujeres, a menudo durante sus años fértiles o reproductivos. La preponderancia femenina ha planteado la hipótesis posteriormente confirmada de que las hormonas sexuales juegan un papel importante tanto en el desarrollo de estas enfermedades como en su curso. De estos mismos hechos, se deriva que la coexistencia de embarazos y EAS ocurra con relativa frecuencia, así como las complicaciones del embarazo que pueden ocasionar, tales como abortos, pre y eclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, entre otras.

Durante el embarazo, profundos cambios del entorno hormonal tienen lugar. El aumento de las hormonas esteroideas libres incluyendo glucocorticoides, progesterona y estrógenos, induce cambios en las funciones de las células inmunocompetentes tales como células B, células T y monocitos. Como consecuencia, los síntomas clínicos de enfermedades autoinmunes sistémicas se modifican en relación con el proceso de la enfermedad fisiopatológico que prevalece; algunos mejoran, mientras que otros permanecen relativamente sin cambios o empeoran con existencia de brotes o exacerbaciones durante el embarazo.

Algunos paradigmas previamente aceptados, como la mejoría espontánea de la mayoría de las mujeres embarazadas con Artritis Reumatoide (RA) y los resultados del embarazo predominantemente desfavorables en el Lupus Eritematoso Sistémico (SLE), Síndrome Antifosfolípido (APS) y la Esclerosis Sistémica (Ssc) últimamente han sido cuestionados (1).

Debido a un mayor reconocimiento de los factores de riesgo y un enfoque interdisciplinario en el seguimiento del embarazo, la mayoría de las mujeres con EAS pueden tener embarazos exitosos, siempre que el embarazo se planifique y se produzca después de un período largo de remisión o baja actividad de la enfermedad. El mal control de la enfermedad y brotes en el embarazo pueden resultar en bajo peso al nacer y prematuridad, y estos factores son más propensos a causar efectos adversos a corto y largo plazo en los hijos que la enfermedad de la madre o el medicamento que se utilice durante el embarazo para tratar de controlar la enfermedad (1).

Las cohortes poblacionales han demostrado que las mujeres con SLE tienen un menor número de nacidos vivos y más complicaciones en el embarazo, no obstante, incluso después de una pérdida perinatal, que a menudo pueden tener embarazos exitosos. Las cohortes prospectivas han identificado nuevos predictores de complicaciones en el embarazo, y un estudio retrospectivo ha sugerido que cuatro meses, y no seis como se aceptaba hasta ahora, de inactividad en el SLE son suficientes para asegurar un embarazo seguro (2).

La enfermedad activa en las mujeres con artritis reumatoide (RA) afecta el peso al nacimiento de sus hijos y puede tener efectos a largo plazo sobre su estado de salud futuro. Complicaciones del embarazo como la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino se observan incrementados en pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE) y el síndrome antifosfolipídico (APS), sin embargo, los biomarcadores pueden monitorizar los eventos adversos, y varias terapias nuevas pueden mejorar los resultados. Los embarazos en mujeres con APS siguen siendo un desafío, y se necesitan mejores terapias para los APS obstétricos. Nuevos estudios prospectivos indican que los resultados mejoraron para los embarazos en mujeres con enfermedades raras como la esclerosis sistémica y vasculitis.

Un hecho de primordial importancia es que se ha demostrado repetidamente que las mujeres con EAS tienen menos hijos que los controles emparejados por edad de la población general.

La respuesta de las EAS con el embarazo puede variar con respecto a la actividad previa de la enfermedad. Del mismo modo el resultado del embarazo es diferente dependiendo de extensión de la enfermedad y la gravedad, la presencia de autoanticuerpos, comorbilidades, terapia, así como factores no relacionados con la enfermedad (3).

Un meta-análisis de 362 embarazos con Nefritis Lúpica (LN) mostró una incidencia de brote renal en 11-43%, insuficiencia renal aguda reversible en 3.27% y la pérdida irreversible de la función renal en 0-11% (3).

La Esclerosis Sistémica (Ssc) no ha sido estudiada con tanta frecuencia como el SLE y el APS en relación con el embarazo, una de las razones es por ser una enfermedad de mayor edad de inicio y otra por la rareza de la misma (3).

El estudio IMPRESS registró el resultado del embarazo en Italia de 109 embarazos con SSc (4). Comparado con la población general obstétrica: Partos pretérminos (25% vs. 12%), Pretérminos graves (<34 semanas) (10% vs. 5%), la restricción del crecimiento fetal (6% frente a 1%) y Recién Nacidos de bajo peso Extremo (5% vs 1%). Los resultados fueron significativamente más frecuentes en la SSc. El análisis multivariante se encontró que los glucocorticoides se asociaron con partos pretérmino (OR 3,63), mientras que el ácido fólico fue protector (OR 0,30), al igual que los anticuerpos antitopoisomerasa (OR 0,26). La enfermedad se mantuvo estable en la mayoría de los pacientes (4).

La gestión de los embarazos con Esclerosis Sistémica es un reto y requiere especialistas familiarizados con la enfermedad y alto riesgo de embarazo (5). Los predictores de un curso de la enfermedad más agresiva son duración de la enfermedad menor de 4 años, la esclerodermia cutánea difusa, la presencia de anti-topoisomerasa o anticuerpos contra la ARN polimerasa III (5).

Las mujeres con clínica incompleta para el APS o con anticuerpos en ausencia de manifestaciones clínicas (portadoras de anticuerpos típicos del APS) se deben considerar cuidadosamente. De hecho, una reciente revisión de la experiencia clínica en un solo centro en los últimos 30 años muestra que, en ausencia de un tratamiento combinado (Ácido Acetil Salicílico a bajas dosis y Heparina), se produjeron un número significativo de pérdidas fetales/neonatales (6 de 33 embarazos), complicaciones del embarazo (preeclampsia temprana severa: 2/33 embarazos) e incluso trombosis materna (TVP: 2/33 embarazos) (3, 6).

Un estudio multicéntrico caso-control fue elaborado para tratar de identificar los factores de riesgo gestacional en pacientes APS. El estudio comparó dos grupos de 57 mujeres, uno de ellos con gestaciones favorables, no así el otro.

Los factores de riesgo independientes para el fracaso del embarazo fueron: (A) la presencia de SLE u otras enfermedades autoinmunes [odds ratio (OR) 6.0; 95% CI 1.7, 20.8; P = 0,01]; (B) historia de trombosis junto con morbilidad gestacional (OR 12,1; IC 95% 1,3, 115,3; P = 0,03); y (C) la triple positividad [anticuerpos de inmunoglobulina (Ig ACL) G / IgM más IgG / IgM anti-β glicoproteína I más LA] para los Anticuerpos Antifosfolípidos (OR 4,1; IC del 95%: 1,0, 16,7, p = 0,05).

Pacientes diagnosticadas de APS sobre la base de una sola prueba y / o historia positiva de la morbilidad gestacional aislada se encuentran generalmente entre aquellas que han tenido embarazos exitosos. Al parecer, según estos resultados, el riesgo de fracaso gestacional en las mujeres APS que planean concebir se puede estratificar sobre la base de algunas características clínicas y de laboratorio específicas (7)).

3. OBJETIVOS

Los objetivos que se definieron para el presente estudio son los siguientes:

- Describir y comparar los resultados gestacionales y las complicaciones obstétricas en pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Antifosfolípido, Conectivopatía Indiferenciada y sus combinaciones).
- Describir y comparar los resultados gestacionales y las complicaciones obstétricas en pacientes con diferentes anticuerpos positivos [ANA, DNA, AAFs (AL, IgGACL, IgMACL, IgG B2GPI, IgMB2GPI) ENAs (Ro, La, Sm, Jo, Scl70, RNP)].
- Investigar las variables que influyen en los resultados gestacionales de pacientes con EAS y/o anticuerpos positivos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo de estudio y pacientes

Se planteó un estudio observacional prospectivo de tipo Cohortes Históricas, basado en el seguimiento de un total de 279 gestaciones en 218 mujeres en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

El seguimiento y la recogida de datos se realizaron desde junio de 2007 hasta marzo de 2015.

4.2. Criterios de inclusión

Las pacientes que se incluyeron en el estudio tenían un diagnóstico previo de alguna Enfermedad del Tejido Conectivo (SLE, Primary APS, UCTD) o resultados analíticos previos positivos para Anticuerpos Antifosfolípidos; así como gestación concomitante.

4.3. Criterios de exclusión

Dificultad o imposibilidad de realizar el seguimiento de determinadas pacientes, pérdidas.

Sólo había una paciente con Behçét, por lo cual se excluyó para determinados análisis estadísticos.

4.4. Creación de subgrupos y sus criterios

Se definieron y clasificaron las gestaciones en un total de 6 subgrupos para su posterior análisis y comparación:

- **APA +:** pacientes con Anticuerpos Antifosfolípidos Positivos, sin criterios de ninguna EAS.
- **Primary APS:** pacientes que cumplieran los criterios de Sydney de 2006. (anexo 1)
- **SLE:** pacientes que cumplieran la actualización de 1997 de los criterios revisados para Lupus Eritematoso Sistémico del American College of Rheumatology (anexo 2), excluyendo aquellos con Anticuerpos Antifosfolípidos Positivos.
- **SLE + APA:** pacientes que cumplieran la actualización de 1997 de los criterios revisados para Lupus Eritematoso Sistémico del American College of Rheumatology y necesariamente tenían Anticuerpos Antifosfolípidos Positivos.
- **UCTD:** pacientes que presentan datos clínicos y analíticos compatibles con conectivopatías, sin llegar a reunir el número mínimo de criterios para ser clasificadas como lupus y/o síndrome Antifosfolípido.
- **UCTD + APA:** pacientes clasificados como conectivopatía indiferenciada que además presentan anticuerpos Antifosfolípido.

4.5. Variables estudiadas

Se estudiaron las siguientes variables para ver si tenían significación estadística con un diferentes resultado gestacional, tomadas de la Historia Clínica de la paciente y de la entrevista y análisis en la primera visita preparto:

- Edad.
- AAF previos a la gestación.
- Presencia de Sjgren
- Presencia de Ssc
- Si se llevó a cabo el protocolo de seguimiento combinado en la consulta de obstetricia de alto riesgo más las visitas a la UEAS.
- Anticuerpos: ANA, DNA, AAFs (AL, IgGACL, IgMAACL, IgG B2GPI, IgMB2GPI) ENAs (Ro, La, Sm, Jo, Scl70, RNP).
- Número de AAFs positivos.
- Algún AAFs positivo Vs ninguno positivo.
- Valores persistentes de AAFs.
- Valores elevados de AAFs.
- APS o AAFs
- Fumadora en el momento de la primera visita.
- Gestaciones previas.
- Número de gestaciones previas.
- Gestación previa con Recién Nacido Vivo.
- Abortos previos.
- Número de abortos previos.
- Historia previa de complicaciones gestacionales. (Cualquiera de las siguientes: abortos, pérdidas fetales, prematuridad, recién nacido de bajo peso, preeclampsia, o restricción del crecimiento intrauterino).
- Edad <40 años al inicio de la gestación.
- Exacerbación o brote de la enfermedad.
- Uso de AAS y HBPM durante la gestación.
- Diferente sugbrupo diagnóstico.

4.6. Variables resultado

Son las variables en las que se comparaba si su resultado había sido diferente en función de las variables a estudio. Se recogieron en la primera visita postparto o de la Historia Clínica Obstétrica.

- Recién Nacido Vivo
- Abortos (aborto espontáneo a cualquier edad gestacional)
- Pérdidas Fetales (aborto >10sem)
- Preeclampsia o Eclampsia, cumpliendo los criterios obstétricos (anexo 3)

- Restricción del Crecimiento Intrauterino, referido por los especialistas obstétricos en los informes de las ecografías prenatales.
- RN de bajo peso (peso al nacer <2500g).
- Prematuridad (duración gestación <35sem).
- Evolución favorable de la gestación. (Ausencia de: abortos, pérdidas fetales, prematuridad, recién nacido de bajo peso, preeclampsia, o restricción del crecimiento intrauterino).
- Brote de la enfermedad gestacional o postgestacional. (Recogido mediante el registro en la historia clínica de brote de enfermedad, ya sea cutáneo, articular, renal...).

4.7. Análisis estadístico

Se procedió a la realización de un análisis descriptivo de la muestra, reflejando el número y porcentaje de gestaciones incluidas en cada uno de los seis subgrupos, así como las frecuencias y porcentajes de los principales resultados gestacionales tanto globales como en cada uno de los seis subgrupos en base a las variables resultado anteriormente referidas.

Para el análisis descriptivo de los resultados gestacionales en cada uno de los seis subgrupos se excluyeron los 7 casos de Interrupción Voluntaria del Embarazo, y 1 de un embarazo ectópico.

Posteriormente se realizó un análisis de contraste de hipótesis entre variables cualitativas mediante Chi cuadrado (o Test de Fisher cuando así lo requerían los datos), para la identificación de asociaciones significativamente estadísticas entre los diferentes subgrupos y los resultados gestacionales, así como entre todas las variables a estudio y los resultados gestacionales.

Para el estudio de las variables cuantitativas se utilizó una comparación de medias mediante el test t de Student para muestras independientes. Se utilizó el editor de datos IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

5. RESULTADOS

5.1. Descripción de la muestra

Se siguieron 279 gestaciones en 218 pacientes, clasificadas en los seis subgrupos previamente comentados. El grupo que contaba con un mayor porcentaje de pacientes era el de Síndrome Antifosfolípido Primario (APS) mientras que el grupo con menor representación lo formaban las pacientes de Lupus Eritematoso Sistémico (SLE) sin Anticuerpos Antifosfolípidos (APA), como se aprecia en la tabla 1 y en la figura 1.

Diagnostic category	Frequency	Porcentaje
APA+	34	12,2
Primary APS	66	23,7
SLE	21	7,5
SLE+ APA+	49	17,6
UCTD	52	18,6
UCTD+ APA+	56	20,1
Total	278	99,6

Tabla 1. Tabla de frecuencias de la distribución de la muestra por categorías diagnósticas.

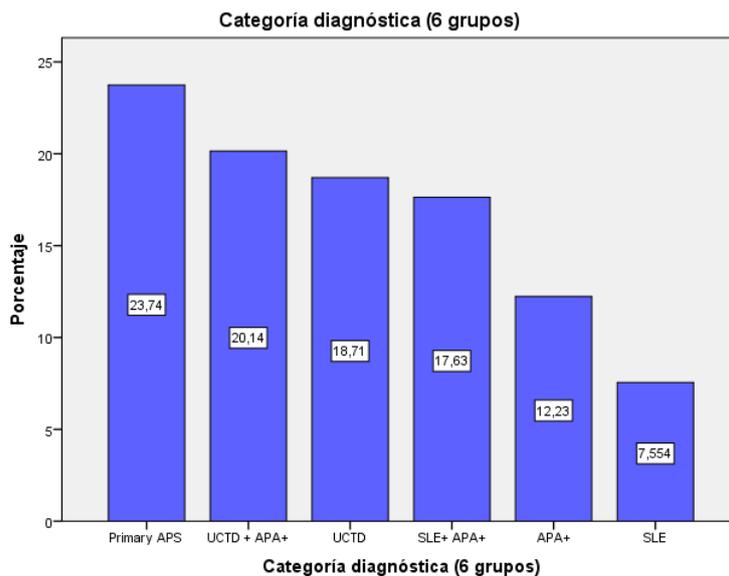


Figura 1. Porcentaje de cada categoría diagnóstica.

La mayoría de las gestaciones seguidas terminaron con el nacimiento de un Recién Nacido Vivo (LNB), siendo su tasa de un 81% sobre el total de las gestaciones iniciadas. El siguiente resultado más frecuente fue el de Aborto previo a la décima semana de gestación. Tabla 2

PREGNANCY RESULT	Frequency	Percentage
Abortion (IVE)	7	2,5
Ectópicos	1	0,4
Fetal loss	8	2,9
Miscarriage < 10 week	37	13,3
Newborn alive	226	81,0
Total	279	100,0

Tabla 2. Tabla de frecuencias de los resultados de la gestación

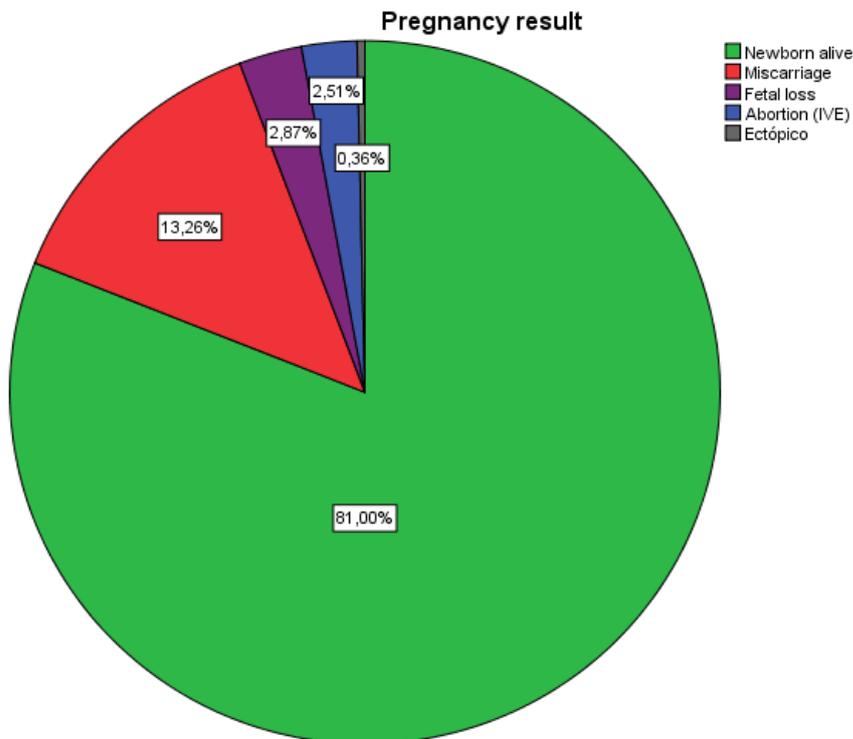


Figura 2. Porcentaje de los resultados gestacionales.

	APA +	Primary APS	SLE	SLE + APA	UCTD	UCTD + APA	GLOBAL
Live new born	88,20%	72,70%	90,50%	73,50%	98,10%	73,20%	81%
Miscarriage + fetal loss	11,80%	25,80%	9,50%	18,40%	1,90%	21,40%	16,10%
Fetal loss	2,90%	6,10%	0,00%	4,10%	0,00%	1,80%	2,90%
Pre/eclampsia	2,90%	9,10%	0,00%	2,00%	3,80%	1,80%	3,90%
IFGR	11,80%	10,60%	9,50%	10,20%	5,80%	3,60%	8,20%
LWNB	11,80%	10,60%	14,30%	12,20%	7,70%	7,10%	10,00%
Prematurity	0,00%	3,00%	9,50%	8,20%	1,90%	1,80%	3,60%
Favourable ev	67,60%	54,50%	57,10%	46,90%	76,90%	62,50%	60,90%
Flares	5,90%	6,10%	23,80%	34,70%	17,30%	8,90%	15,10%

Tabla 3. Resultados gestacionales según categoría diagnóstica.

5.2. Resultados gestacionales según subgrupo diagnóstico.

De entre todos los subgrupos diagnósticos, el que menor tasa de Recién Nacido Vivo (LNB) presentó fue el de las pacientes con Síndrome Antifosfolípido Primario (PAPS) con una tasa de 72.70% de LNB, seguido por el subgrupo de Conectivopatía Indiferencia (UCTD) y APAs 73.20%, seguido por el de SLE y APAs.

El grupo que mayor tasa de LNB obtuvo fue el de UCTD sin APAs, con una tasa del 98.10%.

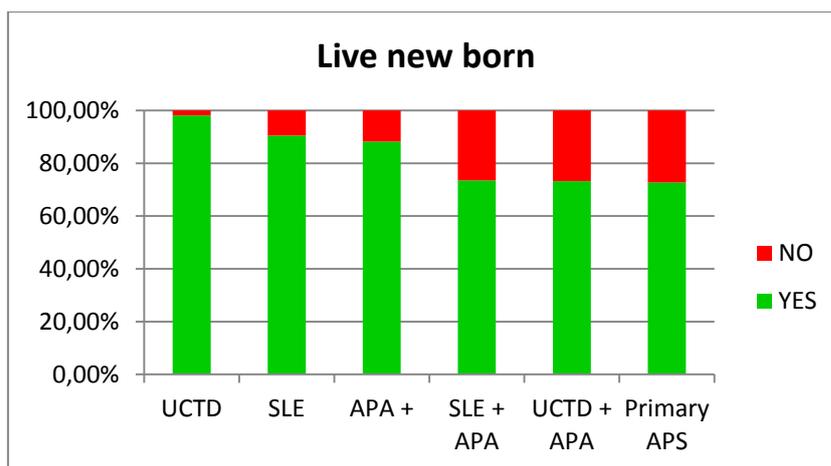


Figura 3. Porcentaje de la tasa de recién nacidos en función de los subgrupos diagnósticos.

A su vez pudimos observar, que el 50% de las pérdidas fetales ocurrieron en el grupo de PAPS, y el 50% restante en grupos con APAs Positivos.

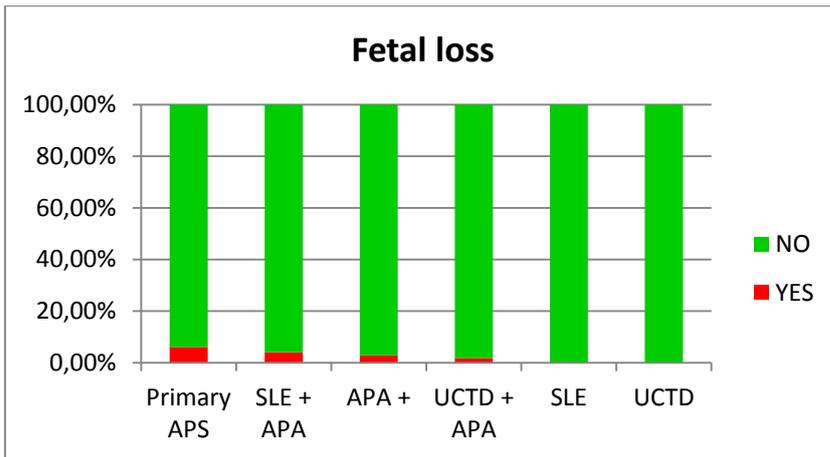


Figura 4. Porcentaje de la tasa de pérdida fetal en función de los subgrupos diagnósticos.

Las pacientes del grupo PAPS tuvieron la mayor tasa de preeclampsia/eclampsia, con un 9.10%.

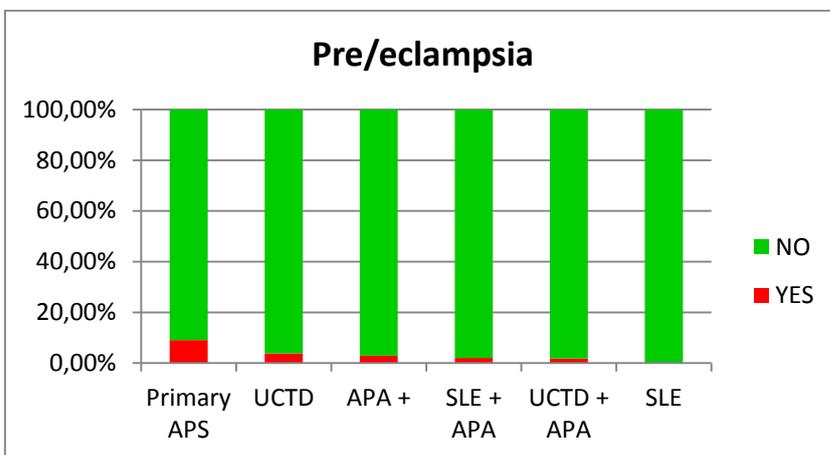


Figura 5. Porcentaje de la tasa de pre/eclampsia en función de los subgrupos diagnósticos

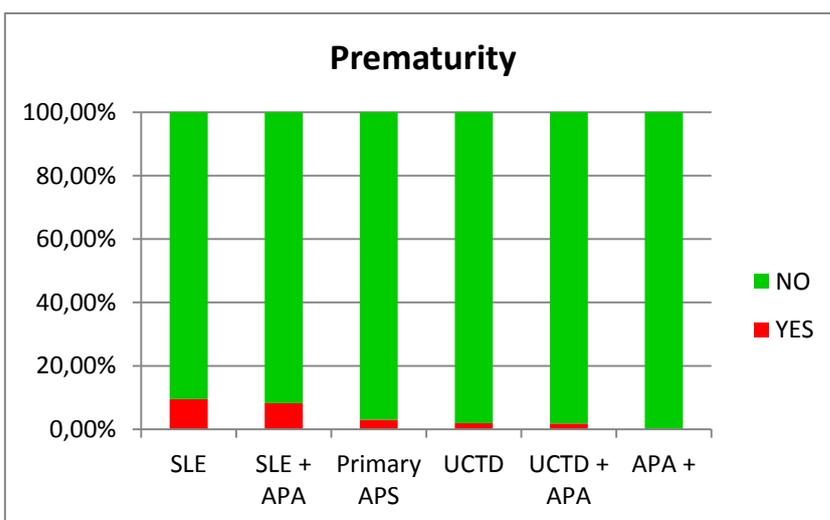


Figura 6. Porcentaje de la tasa prematuridad en función de los subgrupos diagnósticos.

Los grupos con mayor tasa de Prematuridad y Bajo Peso al Nacer, fueron el de SLE (9.50% y 14.30%) y SLE+APA (10.20 y 12.20) respectivamente.

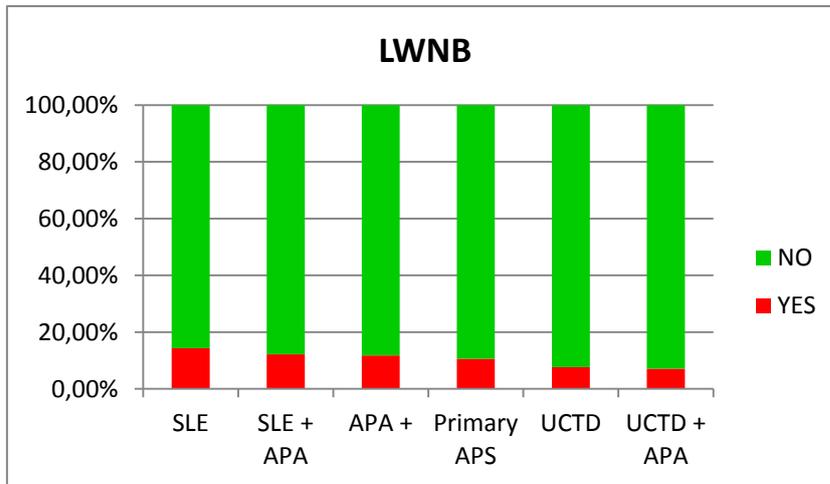


Figura 7. Porcentaje de la tasa de LWNB en función de los subgrupos diagnósticos.

Como se puede observar en la tabla 8, el grupo que obtuvo una mayor tasa de Brotes de enfermedad durante o tras la gestación fue el de SLE+APAs (34.70%) y el que menor de el de APA +menor el de APA+.

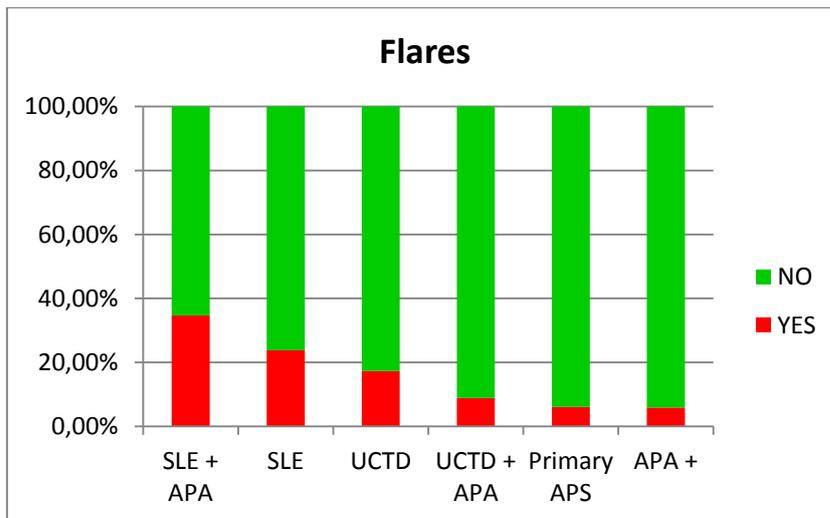


Figura 8. Porcentaje de las gestaciones que presentaron brote de enfermedad autoinmune en función de los subgrupos diagnósticos.

El grupo que tuvo una evolución menos favorable, con mayor tasa de complicaciones gestacionales (abortos, pérdidas fetales, prematuridad, recién nacido de bajo peso, preeclampsia, o restricción del crecimiento intrauterino) fue el grupo de SLE+APAs, con un 46.90% de gestaciones favorables sin la presencia de dichas complicaciones. En cambio, el 76.90% de las gestaciones en el grupo de UCTD fueron favorables sin la presencia de ninguna de esas complicaciones.

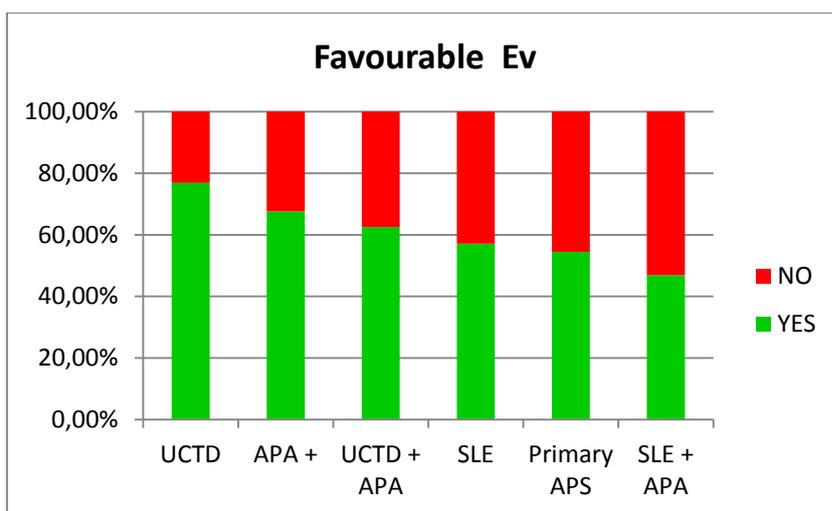


Figura 9. Porcentaje de gestaciones con evolución favorable en función de los subgrupos diagnósticos

5.3. Análisis univariante de asociación. (Variables cualitativas)

Todas las siguientes variables referidas en la Tabla 4 fueron significativamente estadísticas, asociándose todas ellas a un menor porcentaje de LNB, excepto la existencia o desarrollo de brotes de la enfermedad, que se asoció a un mayor porcentaje de los mismos. Destaca la presencia de historia obstétrica previa desfavorable, presencia de algunos APAs y del Anticoagulante Lúpico (AL), así como de una edad a la gestación mayor a 40 años.

Diagnostic subcategory	Sup Lim (IC 95%)	Inf Lim (IC 95%)	OR	p
Lupus Anticoagulant	0,566	0,146	0,287	<0.001
≥ 1 APA	0,412	0,05	0,143	<0.001
Anticardiolipin Ig G	0,644	0,177	0,338	<0.001
Anticardiolipin Ig M	0,92	0,253	0,483	0.025
Prev pregnancies	0,751	0,151	0,337	0.006
Prev miscarriages	0,655	0,174	0,337	<0.001
Prev desf gest history	0,629	0,162	0,319	<0.001
Flares	23,461	1,282	5,484	0.011
Age > 40 years	0,79	0,155	0,35	0.009

Tabla 4. Variables con asociación significativamente estadística a LNB.

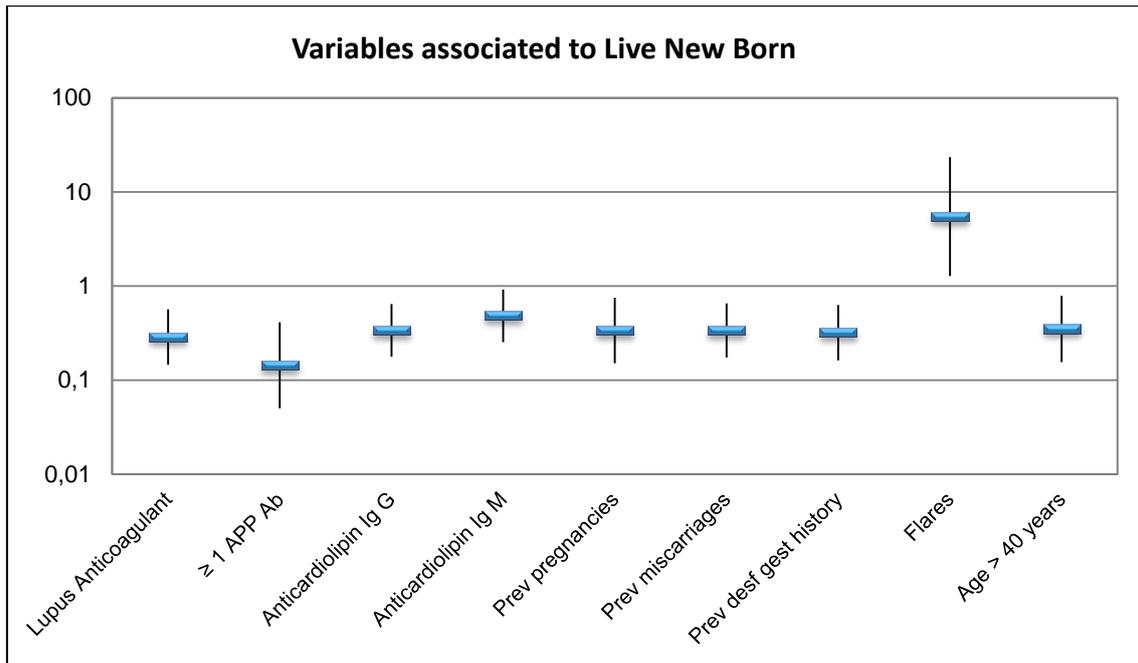


Figura 10. ORs y Límites de las variables con asociación a LNB.

Las siguientes variables se asociaron a un mayor riesgo de aborto espontáneo (Pérdida fetal >10 semanas + Aborto <10 semanas), excepto la presencia de ANAs y la existencia de brotes de enfermedad durante la gestación, que se asociaron a menor riesgo de aborto.

Diagnostic subcategory	Sup Lim (IC 95%)	Inf Lim (IC 95%)	OR	p
ANA	0,946	0,221	0,457	0.032
Lupus Anticoagulant	5,185	1,295	2,591	0.006
≥ 1 APP Ab	15,98	1,913	5,53	<0.001
Anticardiolipin Ig G	6,393	1,648	3,246	<0.001
Anticardiolipin Ig M	4,405	1,133	2,234	0.018
Prev miscarriages	6,674	1,56	3,226	<0.001
Prev desf gest history	7,395	1,657	3,5	<0.001
Flares	0,799	0,014	0,107	0.009
Age > 40 years	5,975	1,076	2,536	0.029

Tabla 5. Variables con asociación significativamente estadística a Aborto + Pérdida Fetal.

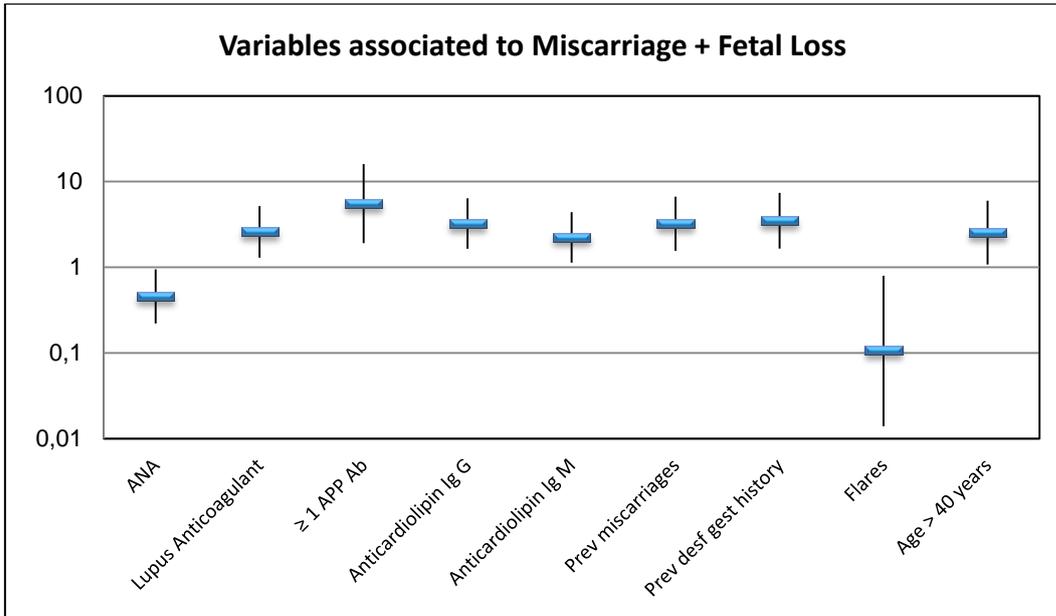


Figura 11. ORs y Límites de las variables con asociación a Abortos + Pérdida Fetal.

Las variables que se asociaron significativamente a Pérdida fetal fueron la existencia de una historia previa obstétrica desfavorable y la de abortos previos.

Diagnostic subcategory	Sup Lim (IC 95%)	Inf Lim (IC 95%)	OR	p (unilat. Fisher)
Prev desf gest history	1,096	1,017	1,056	0.009
Prev miscarriages	1,096	1,017	1,056	0.008

Tabla 6. Variables con asociación significativamente estadística a Pérdida Fetal.

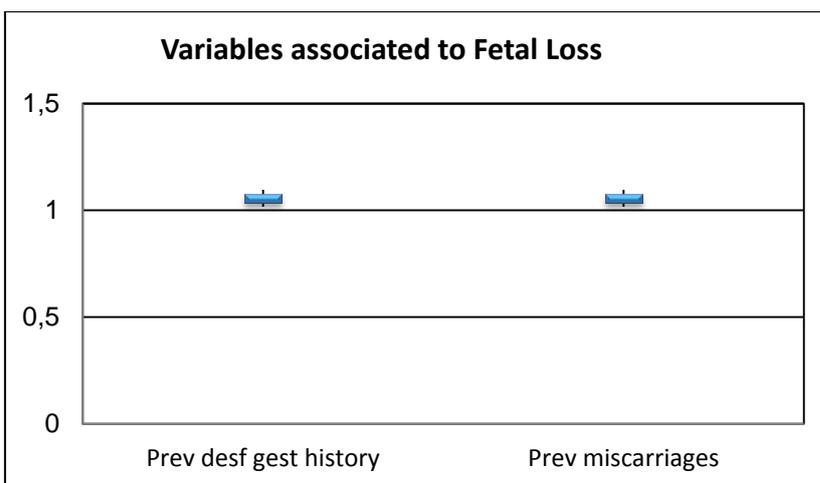


Figura 12. ORs y Límites de las variables con asociación a Pérdida Fetal.

Tan sólo la variable de tener el diagnóstico de APS o tener APAs positivos fue significativa para el desarrollo de Preeclampsia o Eclampsia.

Ninguna variable estudiada fue significativamente estadística para Recién Nacido de Bajo Peso.

Diagnostic subcategory	Sup Lim (IC 95%)	Inf Lim (IC 95%)	OR	p
APS/APA +	11,249	0,986	3,33	0.041

Tabla 7. Variables con asociación significativamente estadística a Preeclampsia/Eclampsia.

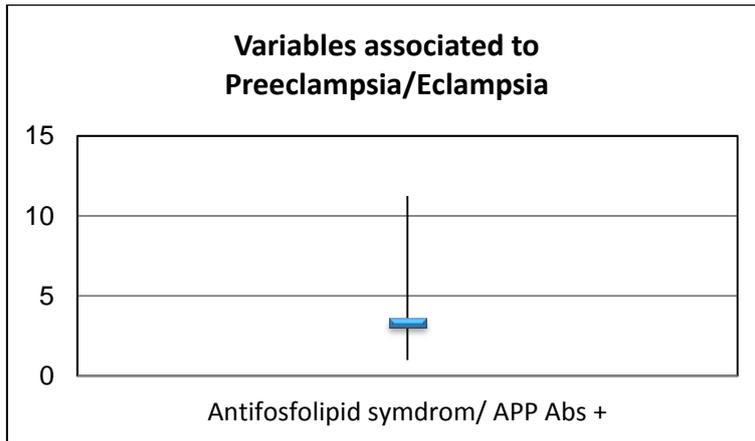


Figura 13. ORs y Límites de las variables con asociación a Pre/Eclampsia.

Tan solo la presencia del APA Anti B2 glycoprotein Ig G se asoció a un Retraso del Crecimiento Intrauterino.

Diagnostic subcategory	Sup Lim (IC 95%)	Inf Lim (IC 95%)	OR	p
Anti B2 glycoprotein Ig G	10,391	0,96	3,158	0.047

Tabla 8. Variables con asociación significativamente estadística a IFGR.

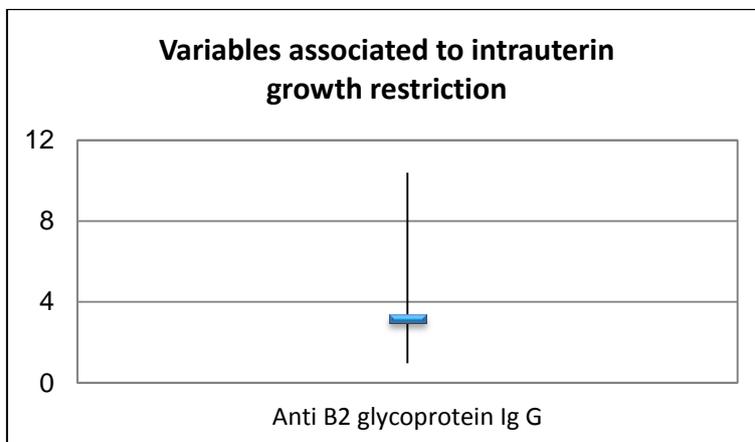


Figura 14. ORs y Límites de las variables con asociación a IFGR.

Los anticuerpos Anti DNA y el hecho de que la gestante sea fumadora en el momento de la primera visita a la UEAS, se asocian con prematuridad.

Diagnostic subcategory	Sup Lim (IC 95%)	Inf Lim (IC 95%)	OR	p
Anti DNA Abs	22,233	1,281	5,336	0.040
Smoker at Dx	1,225	0,976	1,093	0.031

Tabla 9. Variables con asociación significativamente estadística a prematuridad.

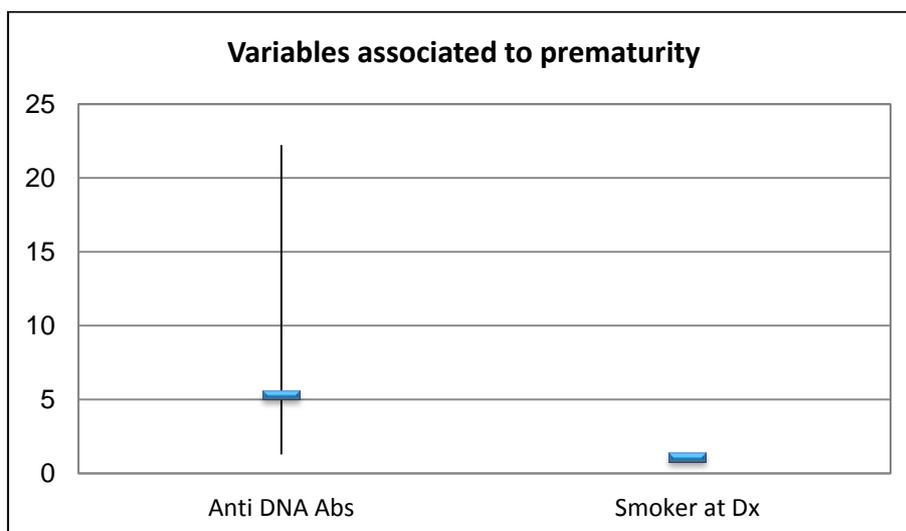


Figura 15. ORs y Límites de las variables con asociación a Prematuridad.

Todas las variables estudiadas que se asociaron significativamente a gestación favorable o desfavorable, se asociaban a un menor riesgo de que la gestación fuera favorable. Se muestran en la tabla 10.

Diagnostic subcategory	Sup Lim (IC 95%)	Inf Lim (IC 95%)	OR	p
Lupus Anticoagulant	0,944	0,355	0,579	0.028
Anti cardiolipin Ig G	0,652	0,205	0,366	<0.001
Smoker at Dx	0,993	0,246	0,494	0.045
Flares	0,52	0,13	0,26	<0.001
Age> 40 years	0,965	0,208	0,448	0.037

Tabla 10. Variables con asociación significativamente estadística a Evolución Gestacional Favorable.

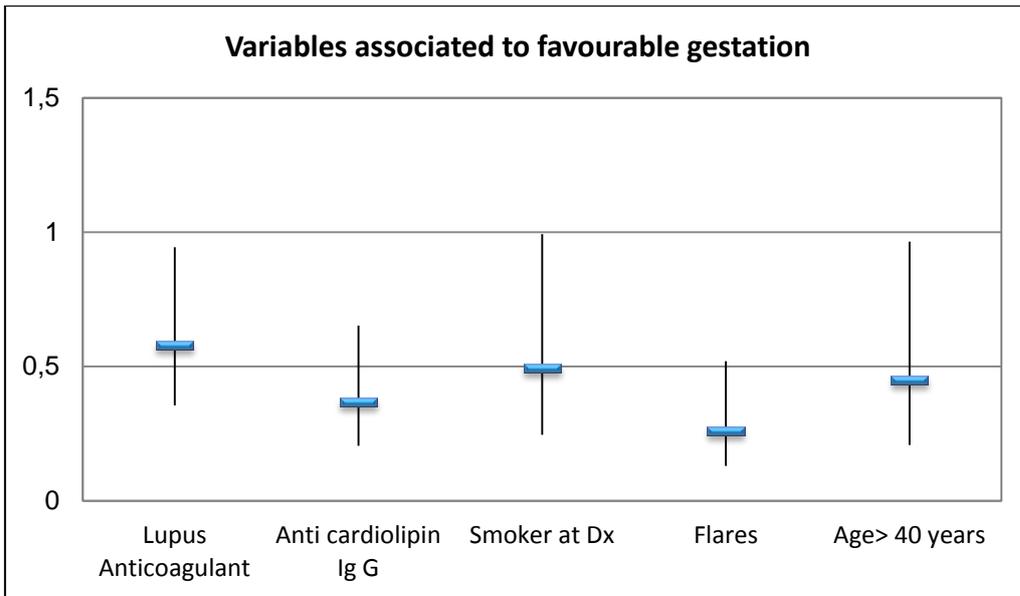


Figura 16. ORs y Límites de las variables con asociación a Evolución Gestacional Favorable.

5.4. Análisis univariante de asociación. (Variables Cuantitativas)

Las siguientes medias de los posibles valores que podían tomar las variables resultados tuvieron diferencia estadísticamente significativa, así la edad media de las pacientes con recién nacido vivo fue de 34.04 años al momento de la gestación, mientras que fue de 35.73 años en las que NO tuvieron un recién nacido vivo. A su vez, las pacientes con recién nacido vivo tenían menor número medio de APAs, así como de gestaciones y abortos previos.

	Live newborn	Media	p
APA	SÍ	1,01 ± 1,004	<0.001
	NO	1,64 ± 0,857	
Number of previous pregnancies	SÍ	1,5 ± 1,587	0.011
	NO	2,08 ± 1,426	
Number of previous miscarriages	SÍ	1,03 ± 1,353	0.009
	NO	1,6 ± 1,432	
Age at pregnancy	SÍ	34,042 ± 4,592	0.024
	NO	35,734 ± 4,860	

Tabla 11. Medias estadísticas en función del resultado gestacional de recién nacido vivo.

Las pacientes que presentaron mayor número de abortos+pérdida fetal, eran de más edad, tenían un número medio mayor de APAs, y habían tenido mayor número de gestaciones y abortos previos.

	Miscarriage	Media	p
APA	SÍ	1,64 ± 0,908	<0.001
	NO	1,03 ± 0,997	
Number of previous pregnancies	SÍ	2,07 ± 1,421	0,023
	NO	1,52 ± 1,586	
Number of previous miscarriages	SÍ	1,62 ± 1,451	0,016
	NO	1,04 ± 1,354	
Age at pregnange	SÍ	36,055 ± 4,394	0,007
	NO	34,038 ± 4,675	

Tabla 12. Medias estadísticas en función del resultado gestacional de aborto.

Las pacientes que presentaron pérdida fetal, tenían mayor número medio de APAs, y habían presentado un mayor número de gestaciones y abortos previos.

	Fetal loss	Media	p
APA	SÍ	1,88 ± 0,835	0.036
	NO	1,11 ± 1,005	
Number of previous pregnancies	SÍ	2,63 ± 0,916	0.014
	NO	1,58 ± 1,578	
Number of previous miscarriages	SÍ	2 ± 0,926	0.030
	NO	1,11 ± 1,389	

Tabla 13. Medias estadísticas en función del resultado gestacional de pérdida fetal.

Las pacientes que presentaron brotes, eran más jóvenes, y habían tenido menor número de gestaciones y abortos previos.

	Flare	Media	p
Number of previous pregnancies	SÍ	0,86 ± 1,117	<0.001
	NO	1,74 ± 1,605	
Number of previous miscarriages	SÍ	0,45 ± 0,832	<0.001
	NO	1,26 ± 1,428	
Age at pregnange	SÍ	32,244 ± 4,618	0.002
	NO	34,739 ± 4,603	

Tabla 14. Medias estadísticas en función del resultado gestacional de brotes durante el embarazo.

6. DISCUSIÓN

Se ha podido observar, tanto en el estudio realizado como en la bibliografía revisada, que el porcentaje de recién nacidos vivos (LNB) en pacientes con enfermedades autoinmunes es inferior al de la población general, siendo de un 81 % en nuestra muestra. Los peores resultados gestacionales en cuanto a la finalización de un embarazo como LNB se observan en el grupo de Síndrome Antifosfolípido Primario (PAPS), seguido por las pacientes con Conectivopatía Indiferencia y anticuerpos Antifosfolípidos Positivos (UCTD + APAs) y por aquellas con Lupus y APAs (SLE+APA).

Las pacientes que obtuvieron un mejor resultado gestacional fueron aquellas diagnosticadas de Conectivopatía Indiferenciada sin la presencia de anticuerpos Antifosfolípido (UCTD).

Se pudo observar que la presencia de brotes durante la enfermedad se relacionaba con un mejor resultado gestacional y menor número de abortos, este resultado se puede entender ya que las pacientes con PAPS que son las que peor resultado gestacional tienen en cuanto a LNB, apenas tienen brotes de enfermedad. Sin embargo, las pacientes con SLE tienen mayor tasa de brotes, pero mejor resultado gestacional en cuanto a LNB.

En un estudio italiano de diseño similar (8) clasificando a las pacientes en cinco grupos según diagnósticos de EAS obtuvieron los siguientes resultados gestacionales globales: 87.3% de LNB, 10.4% de Prematuridad, y 10.9% de LWNB. El grupo de APS asociado a otra enfermedad reumática obtuvo el peor resultado, con una tasa de abortos del 17.6%, un 14.3% de Restricción del Crecimiento Intrauterino (IFGR) y un 50% de Prematuridad. Estos resultados, sobre todos los globales en pacientes con EAS, se asemejan a los obtenidos en el presente estudio.

En el siguiente estudio (7) se centraron en la identificación de factores de riesgo para resultado gestacional desfavorable en pacientes con PAPS, los siguientes fueron significativos: Historia previa de complicaciones obstétricas o trombosis (OR 12.1; 95% CI 1.3, 115.3; P = 0.03); tres APA positivos [IgG/IgM aCLs más IgG/IgM anti- β (2) glycoprotein I antibodies más LA] (OR 4.1; 95% CI 1.0, 16.7; P = 0.05). Nuestras variables más significativas también fueron historia previa obstétrica desfavorable y la presencia de APAs.

Las limitaciones encontradas en el estudio se resumen a continuación:

- Se trata de un estudio unicéntrico, con los sesgos que ello puede acarrear.
- A su vez, las pacientes presentaban una gran heterogeneidad, cumpliendo a veces criterios de varias enfermedades autoinmunes sistémicas o pudiendo evolucionar hacia una u otra.
- Esto se relaciona así mismo con la variabilidad de los autoanticuerpos, ya que existen modificaciones en ellos, pudiendo existir a títulos positivos en

determinadas ocasiones y no en otras, haciendo por ello difícil el diagnóstico y la clasificación de estas pacientes

No obstante, es esta gran heterogeneidad en criterios clínicos y analíticos lo que nos encontramos en la vida real y en la práctica clínica.

- Existían pacientes con datos incompletos, que para no disminuir la muestra se han preservado en el análisis estadístico en todos aquéllos datos que sí estaban completos y podían ser utilizados.

El presente estudio presenta una serie de posibles ventajas. Existen múltiples estudios en la literatura acerca de los resultados gestacionales en pacientes con PAPS y con SLE, y otras enfermedades como RA, sin embargo apenas hay estudios comparando los distintos tipos de enfermedades autoinmunes entre ellos, o estudios en pacientes asintomáticas con APAs positivos o Conectivopatía Indiferenciada.

Éste estudio nos puede servir para cuando nos enfrentemos a la situación de un embarazo en una paciente con una EAS o APAs positivos, poder estimar con qué porcentaje probable la gestación terminará con un resultado favorable, así como las posibles complicaciones obstétricas que esa paciente podrá desarrollar con más probabilidad. Esto nos sirve para poder informar a la paciente sobre el pronóstico de su gestación, y plantearnos ser más o menos agresivos en el tratamiento según el tipo de EAS, cantidad de APAs u otras variables que en el estudio se han visto significativas.

Sin embargo, más estudios con seguimiento prospectivo serían necesarios para tratar de identificar y confirmar qué grupos de pacientes con EAS o Anticuerpos tienen un peor resultado gestacional, y cuáles son las variables que más influyen en el mismo en estos grupos de pacientes. A su vez, más pacientes serían necesarias para evaluar mejor resultados como Pérdida Fetal, con muy pocos casos.

7. CONCLUSIONES

1. La presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos ya sea en el PAPS o asociados a otras EAS, condiciona un peor resultado gestacional, con una menor tasa de LNB.
2. La presencia de SLE no ensombrece tanto el resultado gestacional en cuanto a Recién Nacidos Vivos, pero sí aumenta considerablemente el riesgo de padecer complicaciones obstétrica, sobre todo si el SLE está asociado a APAs.
3. Las variables que con un mayor OR se asociaron a un menor porcentaje de Recién Nacido Vivo fueron la presencia de: cualquier Anticuerpo Antifosfolípido, IgG e IgM Anticardiolipina, Anticoagulante Lúpico, e historia previa gestacional desfavorable, destacando la historia previa de abortos.
4. En pacientes embarazadas con una EAS o APAs positivos es posible estimar el porcentaje con el que la gestación terminará en con un resultado favorable, así como las posibles complicaciones obstétricas que esa paciente podrá desarrollar con más probabilidad.
5. Es posible informar a la paciente sobre el pronóstico de su gestación y plantearnos ser más o menos agresivos en el tratamiento según el tipo de EAS, cantidad de APAs u otras variables que en el estudio se han visto significativas.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C, Dolhain RJ, Doria A, et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2011;50(4):657-64.
2. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(2):118-23.
3. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(5):376-86.
4. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, Airo P, Bajocchi G, Bellisai F, et al. Brief report: successful pregnancies but a higher risk of preterm births in patients with systemic sclerosis: an Italian multicenter study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(6):1970-7.
5. Lidar M, Langevitz P. Pregnancy issues in scleroderma. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(6-7):A515-9.
6. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood*. 2011;117(25):6948-51.
7. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology*. 2011;50(9):1684-9.
8. Canti V, Castiglioni MT, Rosa S, Franchini S, Sabbadini MG, Manfredi AA, et al. Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity. *Autoimmunity*. 2012;45(2):169-75.
9. Haemostasis, Thrombosis Task Force BCfSiH. Investigation and management of heritable thrombophilia. *British journal of haematology*. 2001;114(3):512-28.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725.
11. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(5):1122-31.

9. ANEXOS

Anexo 1:

Crterios de Sydney de 2006 para APS (9).

Table 1. Revised classification criteria for APS

APS is present if at least 1 of the clinical criteria and 1 of the laboratory criteria that follow are met^a:

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis^b

One or more clinical episodes^c of arterial, venous, or small-vessel thrombosis^d in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathological confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy-related morbidity

- (a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasonography or by direct examination of the fetus, *OR*
- (b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of (i) eclampsia or severe preeclampsia described according to standard definitions *OR* (ii) recognized features of placental insufficiency^e *OR*
- (c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomical or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.^f

Laboratory criteria^g

All laboratory criteria should be present on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart.

- 1. LA present in plasma, detected according to the guidelines of the ISTH (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies).
- 2. aCL antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (> 40 GPL or MPL, or > 99th percentile), measured by a standardized ELISA.
- 3. Anti-B2GP1 of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > 99th percentile), measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures.

APS, antiphospholipid syndrome; LA, lupus anticoagulant; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; aCL, anticardiolipin; GPL, IgG phospholipid; MPL, IgM phospholipid; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; anti-B2GP1, anti-B2 glycoprotein-1; aPL, antiphospholipid antibodies; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; BMI, body mass index; GFR, glomerular filtration rate.

^a Classification of APS should be avoided if less than 12 weeks or more than 5 years separate the positive aPL test result and the clinical manifestation.

^b Coexisting inherited or acquired factors for thrombosis are not reasons for excluding patients from APS trials. However, 2 subgroups of patients with APS should be recognized, according to (a) the presence and (b) the absence of additional risk factors for thrombosis. Such cases include age (> 55 years in men and > 65 years in women) and the presence of any of the established risk factors for cardiovascular disease (hypertension; diabetes mellitus; elevated LDL or low HDL cholesterol level; cigarette smoking; family history of premature cardiovascular disease; BMI, ≥ 30 kg/m²; microalbuminuria; estimated GFR, < 60 mL/min/1.73 m²; inherited thrombophilias; oral contraceptives; nephrotic syndrome; malignancy; immobilization; and surgery. Thus, patients who fulfill criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis.

^c A thrombotic episode in the past could be considered as a clinical criterion, provided that thrombosis is proved by appropriate diagnostic means and that no alternative diagnosis or cause of thrombosis is found.

^d Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria.

^e Generally accepted features of placental insufficiency include (i) abnormal or nonreassuring fetal surveillance test(s), eg, a nonreactive nonstress test, suggestive of fetal hypoxemia; (ii) abnormal Doppler flow velocimetry waveform analysis suggestive of fetal hypoxemia, eg, absent end-diastolic flow in the umbilical artery; (iii) oligohydramnios, eg, an amniotic fluid index of ≤ 5 cm; *OR* (iv) a postnatal birth weight < the 10th percentile for the gestational age.

^f In studies of populations of patients who have more than 1 type of pregnancy-related morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

^g Investigators are strongly advised to classify patients with APS in studies into 1 of the following categories: I, more than 1 laboratory criterion present (any combination); IIa, LA present alone; IIb, aCL antibody present alone; IIc, anti-B2GP1 antibody present alone.

Anexo 2:

Actualización de los criterios para la clasificación de lupus sistémico eritematoso, revisados por el colegio americano de reumatología (10).

1. Malar Rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
2. Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
3. Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
4. Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
5. Non erosive arthritis	Involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
6. Pleuritis or pericarditis	Pleuritis--convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion or Pericarditis--documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion
7. Renal disorder	Persistent proteinuria > 0.5 grams per day or > than 3+ if quantitation not performed or Cellular casts--may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
8. Neurologic disorder	Seizures--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance Psychosis--in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance
9. Hematologic disorder	Hemolytic anemia--with reticulocytosis or Leukopenia--< 4,000/mm ³ on ≥ 2 occasions or Lymphopenia--< 1,500/ mm ³ on ≥ 2 occasions or Thrombocytopenia--<100,000/ mm ³ in the absence of offending drugs
10. Immunologic disorder	Anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer or Anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen or Positive finding of antiphospholipid antibodies on: an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies, a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method, a false-positive test result for at least 6 months confirmed by Treponema pallidum immobilization or fluorescent treponemal antibody absorption test
11. Positive antinuclear antibody	An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time and in the absence of drugs

Anexo 3:

Criterios para el diagnóstico de preclampsia adaptado de (11).

Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg on two occasions at least four hours apart after 20 weeks of gestation in a previously normotensive patient
If systolic blood pressure is ≥ 160 mmHg or diastolic blood pressure is ≥ 110 mmHg, confirmation within minutes is sufficient
Proteinuria ≥ 0.3 grams in a 24-hour urine specimen or protein (mg/dL)/creatinine (mg/dL) ratio ≥ 0.3
Dipstick 1+ if a quantitative measurement is unavailable
In patients with new-onset hypertension without proteinuria, the new onset of any of the following is diagnostic of preeclampsia:
Platelet count $< 100,000$ /microliter
Serum creatinine > 1.1 mg/dL or doubling of serum creatinine in the absence of other renal disease
Liver transaminases at least twice the normal concentrations
Pulmonary edema
Cerebral or visual symptoms