



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

# **Resultados gestacionales en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas o auto-anticuerpos positivos según aplicación de un algoritmo diagnóstico-terapéutico**

**Gestational results in patients with systemic autoimmune diseases or positive auto-antibodies according to the application of a diagnostic-therapeutic algorithm**

---

**Lucía García Tomás**

**Tutor: Luis Sáez Comet**



**Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza 2017**

---



# ÍNDICE

## Contenido

1. RESUMEN/ABSTRACT .....	5
2. INTRODUCCIÓN .....	7
3. OBJETIVOS .....	9
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
4.1. Tipo de estudio y pacientes .....	9
4.2. Criterios de inclusión .....	9
4.3. Criterios de exclusión .....	9
4.4. Subgrupos y criterios .....	10
4.5. Subgrupos y tratamientos .....	10
4.6. Variables resultado .....	11
4.7. Análisis estadístico.....	11
5. Resultado .....	12
5.1. Descripción de la muestra .....	12
5.2. Resultados gestacionales según subgrupo diagnóstico .....	14
5.3. Resultados de los tratamiento según categoría diagnóstica .....	18
5.4. Análisis univariante de asociación (variables cualitativas).....	19
5.5. Análisis univariante de asociación (variables cuantitativas) .....	24
6. Discusión.....	28
7. Conclusiones.....	31
8. Bibliografía.....	32
Anexos .....	34

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Subgrupos y tratamientos .....	10
<b>Tabla 2.</b> Tabla de frecuencias de la distribución de la muestra por categorías diagnósticas.....	12
<b>Tabla 3.</b> Tabla de frecuencias de resultados gestacionales.....	13
<b>Tabla 4.</b> Resultados gestacionales según categoría diagnóstica .....	14
<b>Tabla 5.</b> Porcentaje de tratamientos utilizados en cada categoría diagnóstica .....	18
<b>Tabla 6.</b> Variables evaluadas en el tratamiento de la muestra general.....	19
<b>Tabla 7.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con AAS en la categoría APA+ .....	20
<b>Tabla 8.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con AAS + HBPM en la categoría PAPS.....	20
<b>Tabla 9.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con HCQ en la categoría de SLE.....	21
<b>Tabla 10.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con AAS + HCQ en la categoría de SLE+APA.....	21
<b>Tabla 11.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con AAS+HBPM+HCQ en SLE+APS.....	22
<b>Tabla 12.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con HCQ en la categoría UCTD .....	22
<b>Tabla 13.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con AAS±HCQ en la categoría UCTD+APA .....	23
<b>Tabla 14.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con AAS+HBPM±HCQ en UCTD+APS .....	23
<b>Tabla 15.</b> Variables evaluadas en el tratamiento con AAS+HBPM en la categoría SNAPS .....	24
<b>Tabla 16.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en la muestra general en función de si han seguido el algoritmo .....	24
<b>Tabla 17.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo APA+ en función de si han tomado o no AAS .....	25
<b>Tabla 18.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo PAPS en función de si han tomado o no AAS+HBPM .....	25
<b>Tabla 19.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SLE en función de si han tomado o no HCQ .....	25
<b>Tabla 20.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SLE+APA en función de si han tomado o no HCQ+AAS.....	26
<b>Tabla 21.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SLE+APS en función de si han tomado o no HCQ+AAS+HBPM.....	26
<b>Tabla 22.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo UCTD en función de si han tomado o no HCQ .....	26
<b>Tabla 23.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo UCTD+APA en función de si han tomado o no AAS±HCQ.....	27
<b>Tabla 24.</b> Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo UCTD+APS en función de si han tomado o no AAS+HBPM±HCQ.....	27

**Tabla 25.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SNAPS en función de si han tomado o no AAS+HBPM .....27

## Índice de figuras

**Figura 1.** Porcentaje de cada categoría diagnóstica .....12

**Figura 2.** Porcentaje de los resultados gestacionales .....13

**Figura 3.** Porcentaje de recién nacidos vivos en función de los subgrupos diagnósticos.....15

**Figura 4.** Porcentaje de abortos de menos de 10 semanas en función de los subgrupos diagnósticos.....15

**Figura 5.** Porcentaje de pérdidas fetales en función de los subgrupos diagnósticos .....15

**Figura 6.** Porcentaje de prematuridad en función de los subgrupos diagnósticos .....16

**Figura 7.** Porcentaje de CIR en función de los subgrupos diagnósticos.....16

**Figura 8.** Porcentaje de RN con bajo peso en función de los subgrupos diagnósticos.....16

**Figura 9.** Porcentaje de pre/eclampsia en función de los subgrupos diagnósticos.....17

**Figura 10.** Porcentaje de brotes de enfermedad autoinmune durante la gestación en función de los subgrupos diagnósticos.....17

**Figura 11.** Porcentaje de gestaciones con evolución favorable en función de los subgrupos diagnósticos.....17

**Figura 12.** Porcentaje de cumplimiento del algoritmo terapéutico en cada categoría diagnóstica.....18

## Índice de abreviaturas

- LNB:** Recién nacido vivo.
- EAS:** Enfermedad autoinmune sistémica.
- PAPS:** Síndrome antifosfolípido primario.
- APS:** Síndrome antifosfolípido.
- SLE:** Lupus eritematoso sistémico.
- APA:** Anticuerpos antifosfolípido.
- UCTD:** Conectivopatía indiferenciada.
- SNAPS:** Síndrome antifosfolípido seronegativo.
- HBPM:** Heparina de bajo peso molecular.
- AAS:** Ácido acetil salicílico.
- HCQ:** Hidroxicloroquina.
- SEG:** Semana de edad gestacional.
- IFGR:** CIR.
- LWNB:** Recién nacido de bajo peso.



## 1. RESUMEN

**Introducción:** Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) afectan frecuentemente a mujeres jóvenes en su época reproductiva, por lo que el embarazo suele ser un motivo de preocupación y consulta. Antiguamente la presencia de una de estas enfermedades suponía la contraindicación del embarazo, esto ha cambiado pudiendo tener una fertilidad similar a la de la población general, aunque se precisará una monitorización estricta de cada caso. Por la dificultad que puede presentar el manejo y tratamiento de estas pacientes, se han desarrollado algoritmos con el fin de proponer un tratamiento adecuado en base a la historia clínica y la clasificación de la paciente.

**Objetivos:** Describir y comparar resultados y complicaciones obstétricas en paciente con diferentes EAS y/o autoanticuerpos positivos en dependencia de si siguen el algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto por el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS).

**Material y métodos:** Seguimiento prospectivo de 379 gestaciones en 274 mujeres en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna del HUMS de Zaragoza. Desde junio de 2007 hasta marzo de 2017. Análisis descriptivo de los datos y contraste de hipótesis para asociación de variables.

**Resultados:** Respecto a las variables cualitativas estudiadas, las gestantes con EAS que siguen el algoritmo propuesto presentan un 78,5% de LNB (66,2% en no tratadas), 10,9% de abortos antes de las 10 semanas (22,5% en no tratadas), 2,6% de pérdidas fetales (2,8% en no tratadas), 4% de prematuros (5,6% en no tratadas), 7,6% de CIR (8,5% en no tratadas), 16,5% de bajo peso al nacer (15,5% no tratadas) y un 11,6% de brotes (15,5% en no tratadas). En cuanto a las variables cuantitativas, las pacientes tratadas presentan una duración media de la gestación de 33,417 semanas (29,842 no tratadas) y un peso medio del los recién nacidos de 3110,724 gramos (2977,439 en no tratadas).

**Conclusiones:** El seguimiento del algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto se asocia a una mejora en la mayoría de las variables estudiadas.

**Palabras clave:** Resultado gestacional, Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Antifosfolípido Primario, Conectivopatía Indiferenciada, Anticuerpos Antifosfolípido, Síndrome Antifosfolípido Seronegativo, Anticuerpos Antifosfolípido, tratamientos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic autoimmune diseases (SAD) frequently affect young women in their reproductive age, so pregnancy is often a cause for concern and consultation. Formerly the presence of one of these diseases meant the contraindication of pregnancy, this has changed and may have a fertility similar to that of the general population, although a strict monitoring of each case will be required. Due to the difficulty in the management and treatment of these patients, algorithms have been developed in order to propose an adequate treatment based on the clinical history and the classification of the patient.

**Objectives:** Describe and compare obstetric outcomes and complications in patients with different SAD and/or positive autoantibodies depending on whether they follow the diagnostic-therapeutic algorithm proposed by Miguel Servet University Hospital (HUMS).

**Methods:** Prospective study of 379 pregnancies in 274 women in the Systemic Autoimmune Diseases of Internal Medicine, Hospital University Miguel Servet, Zaragoza. From June 2007 to March 2017. Descriptive analysis of the data and hypothesis testing for association with variables.

**Result:** In relation to qualitative variables in pregnant with EAS following the algorithm had 78.5% of LNB (66.2% in untreated), 10.9% of miscarriage previous to 10th gestational week (22.5% in untreated), 2.6% of fetal loss (2.8% in untreated), 4% of premature (5.6% in untreated), 7.6% IFGR (8.5% in untreated), 16.5% LWNB (15.5% untreated) and 11.6% flares (15.5% untreated). About quantitative variables, treated patients had a mean gestation duration of 33,417 weeks (29,842 untreated) and an average weight of the newborns of 3110,724 grams (2977,439 in untreated).

**Conclusion:** The follow-up of the proposed diagnostic-therapeutic algorithm conditions an improvement in most of the studied variables.

**Keywords:** Pregnancy outcomes, Systemic Autoimmune Diseases, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Antiphospholipid Syndrome, Fetal loss, Antiphospholipid antibodies, Connectivopathy Undifferentiated, Seronegative Antiphospholipid Syndrome, treatments.

## 2. INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS) conforman un amplio grupo de entidades de variable expresión clínica y que pueden afectar a cualquier órgano. Este grupo de enfermedades afecta frecuentemente a mujeres jóvenes en su época reproductiva, por lo que el embarazo suele ser un motivo de preocupación y consulta<sup>1,2,3</sup>.

El embarazo requiere de la interacción de mecanismos endocrinos e inmunes, los cuales facilitan la comunicación materno-fetal, regulan la implantación, promueven el crecimiento placentario y previenen el inmunorrechazo del feto<sup>4</sup>. Estos cambios pueden afectar el curso clínico de las enfermedades autoinmunes; mejorando en algunos casos, permaneciendo relativamente sin cambios o empeorando produciendo la existencia de brotes o exacerbaciones<sup>5</sup>.

Durante muchos años, y hasta hace no demasiado tiempo, la presencia de una EAS significaba, en muchas ocasiones, la contraindicación del embarazo. Este pronóstico tan sombrío ha cambiado en los últimos años y la consideración actual es que la mayoría de pacientes podrán tener el número de hijos deseado, es decir, tendrán una fertilidad similar a la de la población general, aunque se precisará una monitorización estricta de cada caso, dada la mayor morbilidad, e incluso mortalidad, que puede existir tanto para el feto como para la madre<sup>2,6</sup> (Anexo 1).

La creación de unidades clínicas interdisciplinarias, formadas principalmente por clínicos expertos en enfermedades autoinmunes sistémicas, obstetras experimentados en el manejo de embarazos de alto riesgo y pediatras especializados en perinatología, ha constituido el pilar básico de esta mejoría en el pronóstico en los últimos años. Sin embargo, es preciso diferenciar la problemática de las gestaciones en cada enfermedad, y aun en cada paciente en particular<sup>7</sup>.

Las principales complicaciones de las EAS que vamos a tratar en el estudio se resumen en el Anexo 2. Por otro lado, hay que tener en cuenta aquellas mujeres que no cumplen todos los criterios diagnósticos o que únicamente presentan anticuerpos sin manifestaciones clínicas, ya que en ocasiones plantean dilemas a la hora de su manejo.

Un factor esencial del cual dependerá en gran medida el éxito del embarazo en estas pacientes, es la realización de una exhaustiva valoración preconcepcional, que nos permitirá estimar el riesgo materno-fetal en cada uno de los casos, así como determinar la seguridad de la medicación, establecer un plan de actuación de forma individualizada e informar a la paciente adecuadamente sobre todos estos aspectos<sup>8</sup>.

Existen una serie de datos relativos al historial clínico que deberían constar obligatoriamente en toda valoración preconcepcional. La determinación de un perfil completo de autoanticuerpos antes del embarazo es fundamental, prestando atención específicamente a aquellos que pueden condicionar el manejo terapéutico y/o protocolo de seguimiento, como son los anticuerpos antifosfolípido y los anticuerpos anti-Ro y anti-La<sup>9</sup>. Otro aspecto importante es la historia obstétrica de la paciente, ya que una historia obstétrica adversa previa confiere un riesgo añadido al futuro embarazo. Igualmente, la historia de trombosis previas en el contexto de un Síndrome antifosfolípido (SAF) constituye un factor adverso desde el punto de vista obstétrico<sup>10</sup>.

La medicación con riesgo de teratogenicidad debe ser suspendida o sustituida por medicación segura, aunque hay que evitar suspender de forma brusca y no justificada los fármacos que se consideraron necesarios para mantener la estabilidad de la enfermedad (Anexo 3)<sup>11</sup>. Para el visto bueno será necesario que la enfermedad lleve estable un mínimo de 6 meses con la nueva medicación instaurada.

Una vez confirmado el embarazo, en estas pacientes ha de hacerse un seguimiento especial a parte del seguimiento normal de cualquier embarazo. Por la dificultad que puede presentar el manejo y tratamiento de estas pacientes, se han desarrollado algoritmos con el fin de proponer un tratamiento adecuado en base a la historia clínica y la clasificación de la paciente (Anexo 4).

### 3. Objetivos

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

- Clasificación de las pacientes según si se han seguido el algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto.
- Describir y comparar los resultados gestacionales (recién nacido vivo o no) y las complicaciones obstétricas (preeclampsia/eclampsia, abortos IT, abortos >IT, prematuridad, CIR, brotes de enfermedad...) diferenciando si se ha seguido el algoritmo o no.
- Comprobar la utilidad de algoritmos diagnóstico-terapéutico en el seguimiento del embarazo en pacientes con EAS y/o anticuerpos positivos.

### 4. Material y métodos

#### 4.1 Tipo de estudio y pacientes

Estudio observacional prospectivo de tipo cohortes históricas, basado en el seguimiento de un total de 379 gestaciones en 274 pacientes en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes (UEAS) del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Las fechas de recogida de datos se realizaron desde junio de 2007 hasta marzo de 2017.

#### 4.2 Criterios de inclusión

Las pacientes que se incluyeron en el estudio presentaban:

- Diagnóstico previo de alguna EAS (UCTD, SLE APS primario).
- Resultado analíticos previos positivos para anticuerpos antifosfolípido.
- Gestación concomitante.

#### 4.3 Criterios de exclusión

Las pacientes actualmente embarazadas, un caso de síndrome de Behçet y otras no clasificadas se excluyeron de determinados análisis estadísticos.

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

#### 4.4 Subgrupos y criterios

Se definieron y se clasificaron las gestaciones en un total de 9 subgrupos:

- **UCTD:** pacientes que se caracterizaban por la existencia de manifestaciones clínicas y analíticas sugestivas EAS, pero no suficiente para ser clasificadas como lupus y/o síndrome antifosfolípido<sup>12</sup>.
- **SLE:** pacientes que cumplían la actualización de 1997 de los criterios revisados para Lupus Eritematoso Sistémico del American College of Rheumatology (Anexo 5)<sup>13</sup>, excluyendo aquellos con Anticuerpos Antifosfolípido positivos.
- **APS:** pacientes que cumplían los criterios de 2006 de Sydney (Anexo 6)<sup>14</sup>.
- **UCTD + APA:** pacientes diagnosticadas de conectivopatía indiferenciada que en la analítica presentan anticuerpos antifosfolípido positivos.
- **UCTD + APS:** pacientes diagnosticadas de conectivopatía indiferenciada que cumplen los criterios de 2006 de Sydney de Síndrome Antifosfolípido.
- **SLE + APA:** pacientes que cumplían la actualización de 1997 de los criterios revisados para Lupus Eritematoso Sistémico del American College of Rheumatology con Anticuerpos Antifosfolípido positivos.
- **SLE + APS:** pacientes que cumplían tanto la actualización de 1997 de los criterios revisados para Lupus Eritematoso Sistémico del American College of Rheumatology, como los criterios de 2006 de Sydney de Síndrome Antifosfolípido.
- **APA +:** pacientes con Anticuerpos Antifosfolípido positivos, sin criterios de diagnóstico de ninguna EAS.
- **SNAPS:** Pacientes que cumplen criterios clínicos de APS pero no cumplen criterios analíticos.

#### 4.5 Subgrupos y tratamientos

Subgrupo	Tratamiento
UCTD	∅±HCQ
UCTD + APA	AAS±HCQ±HBPM
UCTD + APS	AAS+HBPM±HCQ
SLE	HCQ

SLE + APA	HCQ+AAS±HBPM
SLE + APS	HCQ+AAS+HBPM
APA +	AAS±HBPM
PAPS	AAS+HBPM
SNAPS	AAS+HBPM

Tabla 1. Subgrupos y tratamientos

#### 4.6 Variables resultado

Aquellas en las que se comparaba si el resultado había sido diferente en dependencia de haber seguido el algoritmo diagnóstico-terapéutico o no.

- Recién Nacido Vivo.
- Aborto en el primer trimestre.
- Aborto por encima del primer trimestre.
- Preeclampsia o eclampsia (según criterios obstétricos: anexo 7<sup>15</sup>).
- Crecimiento intrauterino retardado (CIR).
- Recién nacido de bajo peso al nacer (<2500g).
- Prematuridad.
- Brotes de la enfermedad durante la gestación.
- Duración de la gestación.
- Peso (en gramos) del recién nacido.

#### 4.7 Análisis estadístico

Se procedió a la realización de un análisis descriptivo de la muestra, reflejando la frecuencia y porcentaje de gestaciones incluidas en cada uno de los 9 subgrupos, así como las frecuencias y los porcentajes de los principales resultados gestacionales tanto globales como en cada uno de los 9 subgrupos en base a las variables resultado anteriormente referidas.

Para el análisis descriptivo de los resultados gestaciones en cada uno de los nueve subgrupos se excluyeron los 9 casos de Interrupción Voluntaria del Embarazo y 2 de embarazo ectópico.

Se realizó un análisis de contraste de hipótesis entre variables cualitativas mediante Chi cuadrado o Test exacto de Fisher cuando era necesario, para la identificación de asociaciones estadísticamente significativas entre los distintos subgrupos y los resultados gestacionales. Para el estudio de 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 2016. SPSS Statistics for Windows, Version 24.0.

## 5. Resultados

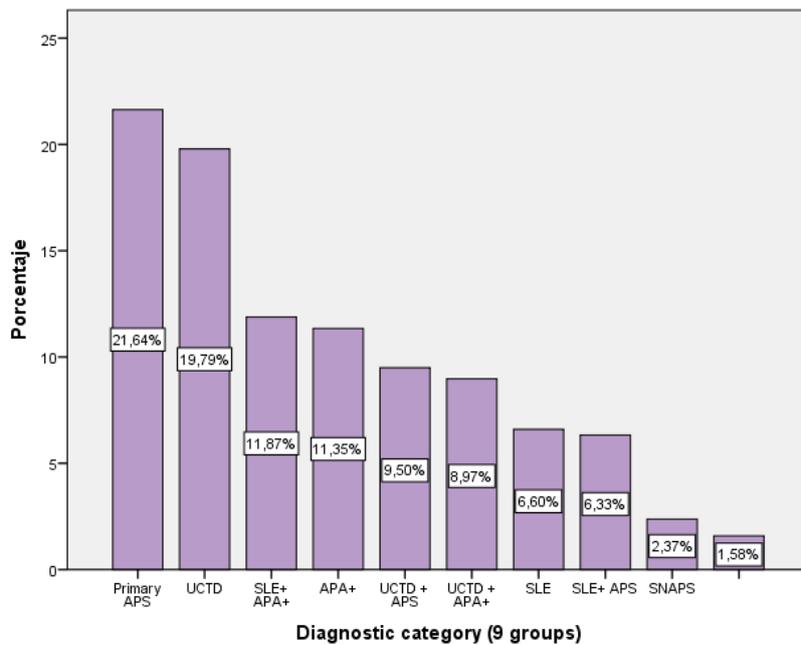
### 5.1 Descripción de la muestra

Las 392 gestaciones seguidas en 381 pacientes registradas se clasificaron en los 9 subgrupos antes mencionados, cuyas frecuencias y porcentajes se recogen en la tabla y figura 1.

Diagnostic category		
	Frecuencia	Porcentaje
Others <sup>1</sup>	6	1,6
APA+	43	11,3
Primary APS	82	21,6
SLE	25	6,6
SLE+ APA+	45	11,9
SLE+ APS	24	6,3
SNAPS	9	2,4
UCTD	75	19,8
UCTD + APA+	34	9,0
UCTD + APS	36	9,5
Total	379	100,0

**Tabla 2.** Tabla de frecuencias de la distribución de la muestra por categorías diagnósticas

<sup>1</sup> **Others:** un caso de síndrome de Behçet y 5 casos no clasificados.



**Figura 1.** Porcentaje de cada categoría diagnóstica

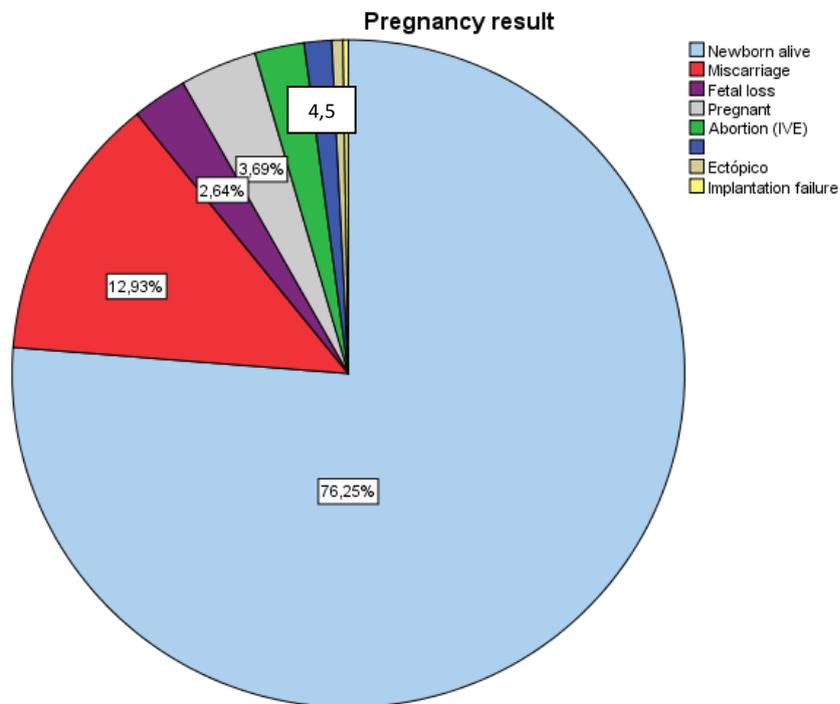
La mayoría de las gestaciones terminaron con el resultado de Recién Nacido Vivo (LNB), siendo un 76,3% del total de las gestaciones seguidas, seguido de aborto del primer trimestre con un 12,9%. Las frecuencias y porcentajes se muestran en la tabla y figura 2.

**Pregnancy result**

	Frequency	Percentage
Others <sup>2</sup>	5	1,3
Abortion (IVE)	9	2,4
Ectopic	2	0,5
Fetal loss	10	2,6
Implantation failure	1	0,3
Miscarriage (<10 week)	49	12,9
Newborn alive	289	76,3
Pregnant	14	3,7
Total	379	100,0

**Tabla 3.** Tabla de frecuencias de resultados gestacionales

<sup>2</sup> **Others:** pacientes que no continuaron el seguimiento



**Figura 2.** Porcentaje de los resultados gestacionales

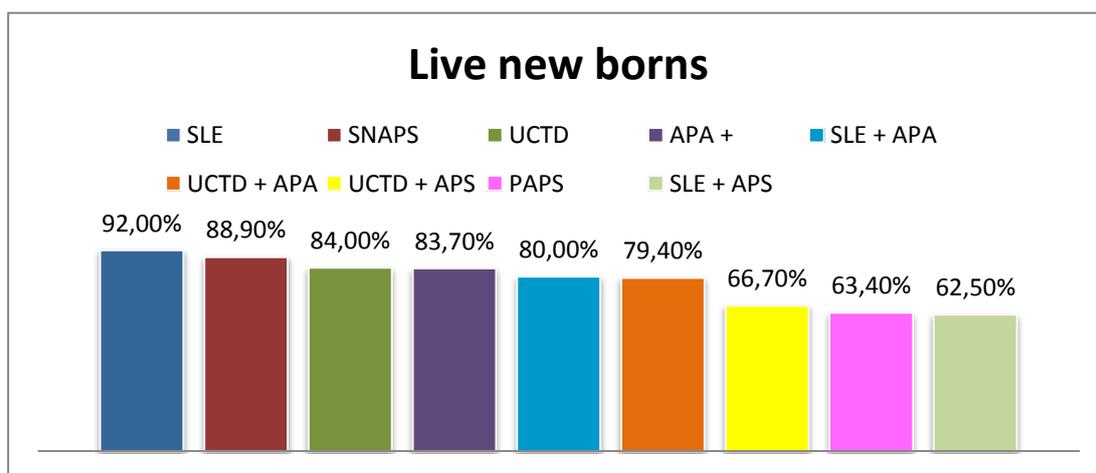
## 5.2 Resultados gestacionales según subgrupo diagnóstico

Diagnostic category	Primary APS	UCTD	UCTD + APS	UCTD + APA	SLE	SLE + APS	SLE + APA	SNAPS	APA+	Global
Live new born	63,4%	84,0%	66,7%	79,4%	92,0%	62,5%	80,0%	88,9%	83,7%	76,3%
Miscarriage	19,5%	8,0%	19,4%	11,8%	8,0%	20,8%	8,9%	11,1%	9,3%	12,9%
Fetal loss	6,1%	1,3%	2,8%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	2,3%	2,6%
Prematurity	4,9%	2,7%	2,8%	0,0%	8,0%	20,8%	2,2%	11,11%	0,0%	4,2%
IFGR	4,9%	5,3%	5,6%	5,9%	8,0%	25,0%	4,4,%	22,2%	14,0%	7,9%
LWNB	12,2%	12,0%	11,1%	14,7%	16,0%	33,3%	20,2%	33,3%	20,9%	16,6%
Pre/eclampsia	3,7%	2,7%	0,0%	2,9%	0,0%	8,3%	0,0%	33,3%	4,7%	3,4%
Favourable ev	52,4%	76,0%	55,6%	61,8%	72,0%	33,3%	71,1%	55,6%	67,4%	62,8%
Flares	2,4%	17,3%	5,6%	8,8%	20,0%	12,5%	33,3%	22,2%	2,3%	12,4%

**Tabla 4.** Resultados gestacionales según categoría diagnóstica

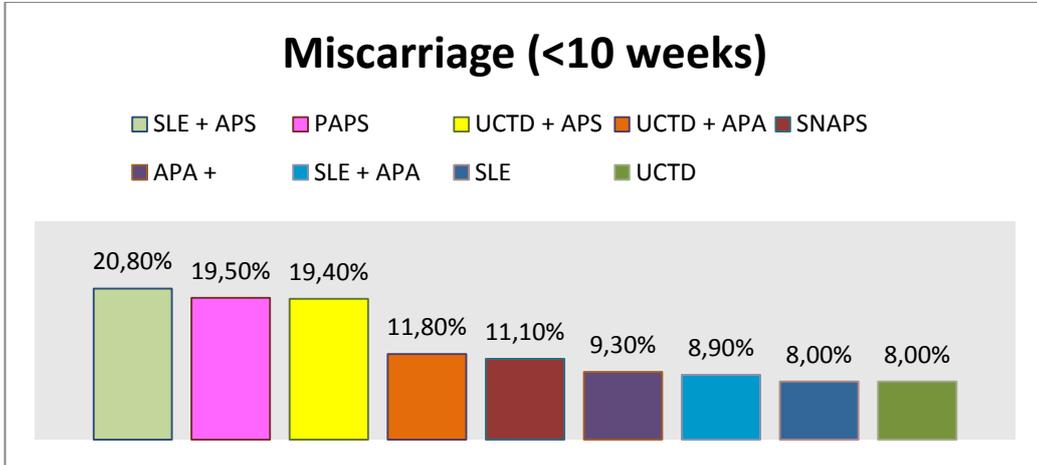
De entre todas las categorías diagnósticas, la que menos tasa de recién nacido vivo presentó fueron las pacientes diagnosticadas de SLE + APS, con una tasa de 62,5% LNB, seguido de las pacientes diagnosticadas de PAPS (63,4% de LNB) y UCTD + APS (66,7%).

Por el contrario, las categorías diagnósticas con mayores tasas de LNB fueron las pacientes diagnosticadas de SLE (92%) y SNAPS (88,9%).



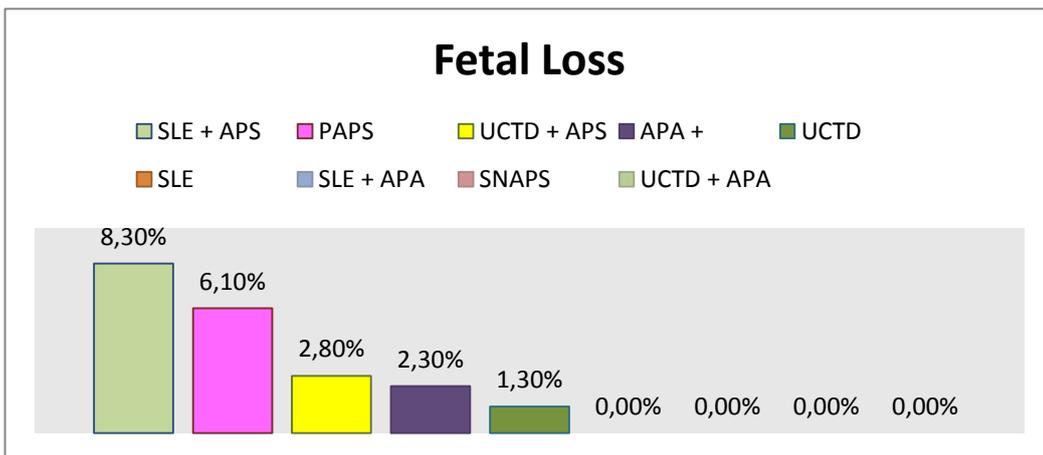
**Figura 3.** Porcentaje de recién nacidos vivos en función de los subgrupos diagnósticos

A su vez, el subgrupo diagnóstico SLE + APS fue el que mayor tasa de abortos del menos de 10 semanas tuvo con un 20,8%, seguido de las pacientes con PAPS. Los subgrupos con menor tasa de aborto fueron con un 8% las pacientes con diagnóstico de UCTD y las pacientes con SLE.



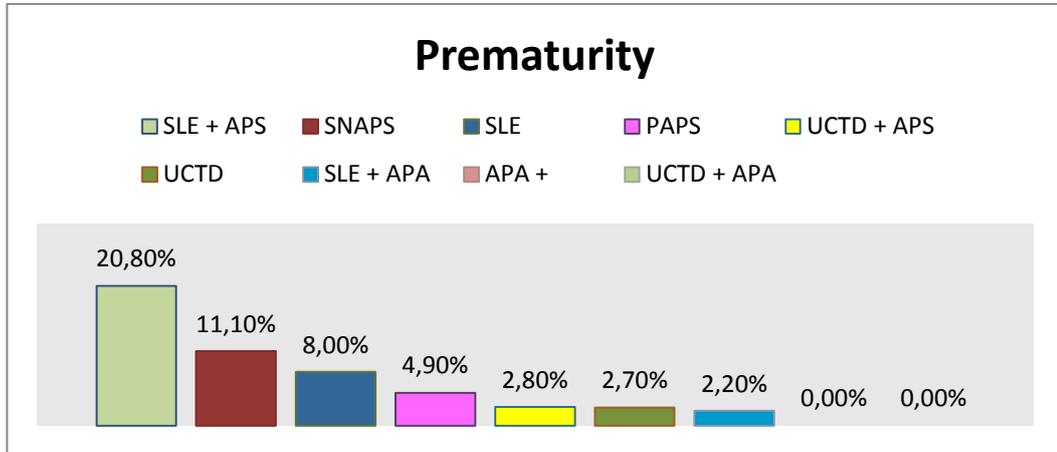
**Figura 4.** Porcentaje de abortos de menos de 10 semanas en función de los subgrupos diagnósticos

Al igual que de abortos de menos de 10 semanas, el grupo de pacientes diagnosticadas de SLE + APS fueron las que más porcentaje de pérdidas fetales tuvieron (8,3%). En la muestra, no hubo pérdidas fetales en las pacientes diagnosticadas de SLE, SLE + APA, SNAPS y UCTD + APA.



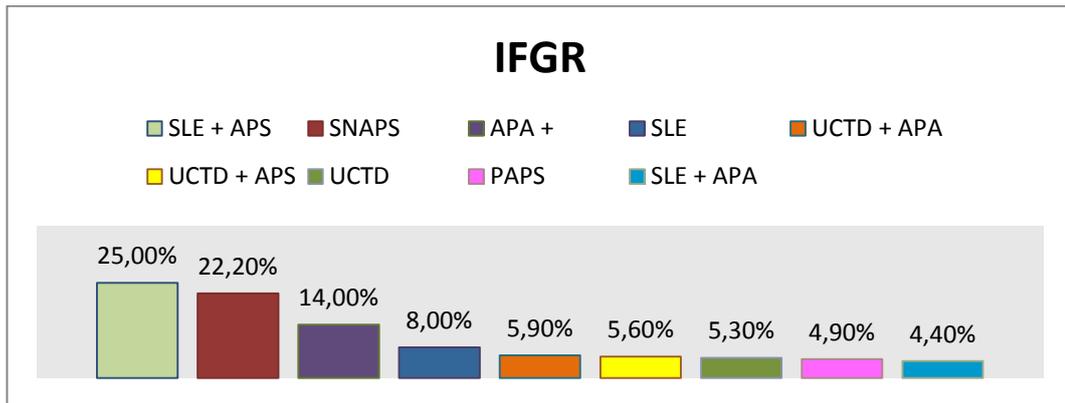
**Figura 5.** Porcentaje de pérdidas fetales en función de los subgrupos diagnósticos

El mayor porcentaje de prematuros (<35 semanas) la obtuvieron las pacientes con diagnóstico de SLE + APS con un 20,8%. Por el contrario, ni en el subgrupo de APA + ni UCTD + APA hubo registro de prematuridad.

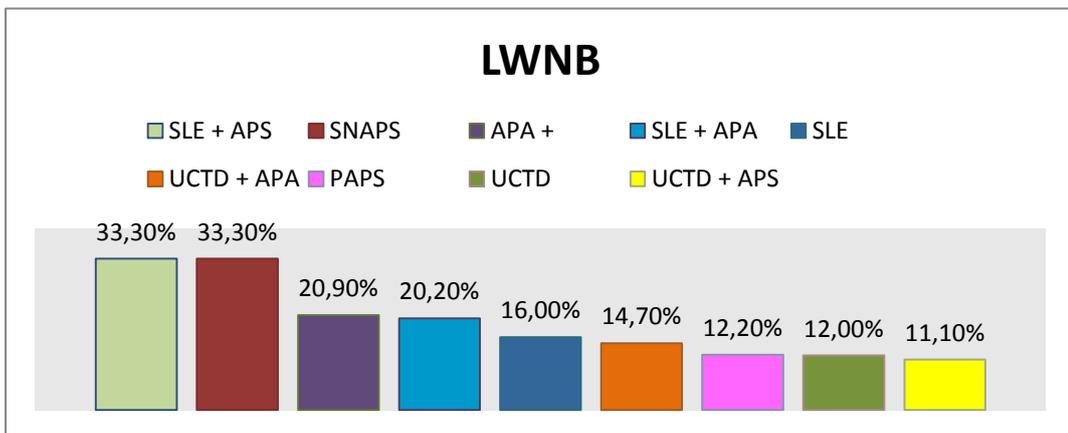


**Figura 6.** Porcentaje de prematuridad en función de los subgrupos diagnósticos.

Las mayores tasas de crecimiento intrauterino retardado (CIR) y bajo peso al nacer fueron para el subgrupo de SLE + APS con un 25% y 29,2% respectivamente.



**Figura 7.** Porcentaje de CIR en función de los subgrupos diagnósticos



**Figura 8.** Porcentaje de RN con bajo peso en función de los subgrupos diagnósticos.

El subgrupo que mayor tasa de preeclampsia/eclampsia obtuvo fue el de SNAPS, seguido de SLE + APS.

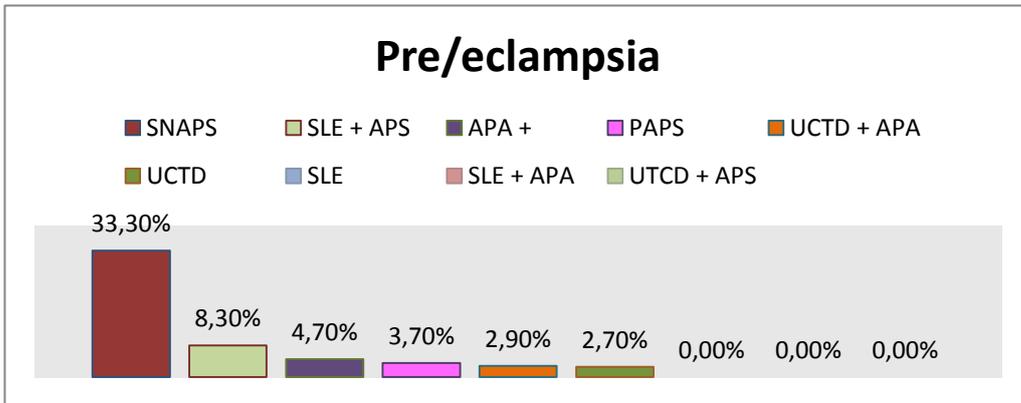


Figura 9. Porcentaje de pre/eclampsia en función de los subgrupos diagnósticos.

La categoría diagnóstica que mayor tasa de de brotes de enfermedad autoinmune durante la gestación fue SLE + APA.

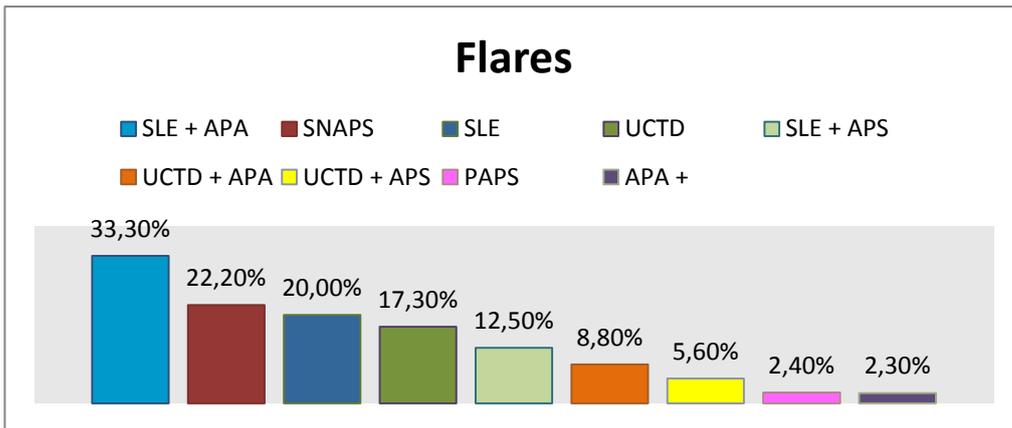


Figura 10. Porcentaje de brotes de enfermedad autoinmune durante la gestación en función de los subgrupos diagnósticos.

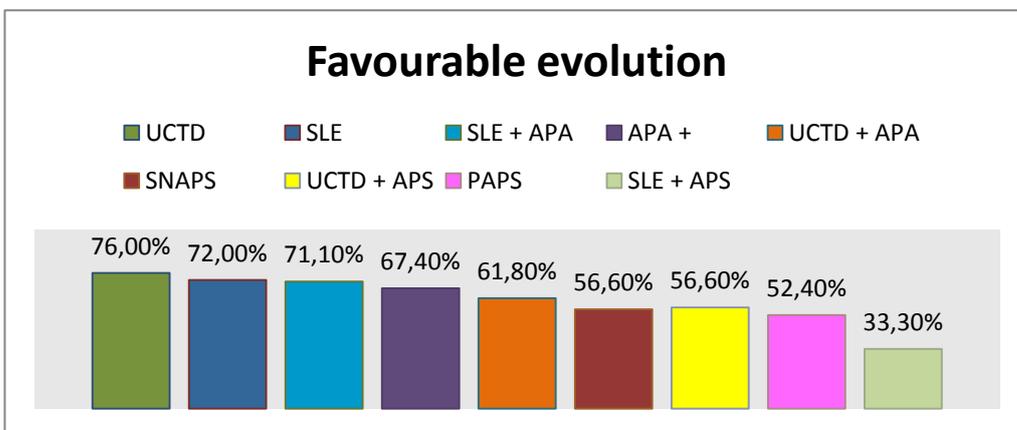


Figura 11. Porcentaje de gestaciones con evolución favorable en función de los subgrupos diagnósticos

El subgrupo que tuvo una evolución menos favorable, con mayor tasa de complicaciones gestacionales (abortos, pérdidas fetales, prematuridad, bajo peso al nacer, preeclampsia o CIR) fueron las pacientes diagnosticadas de SLE + APS, con un 33,3% de gestaciones favorables. Por otro lado, el subgrupo UCTD obtuvo un 76% de gestaciones favorables.

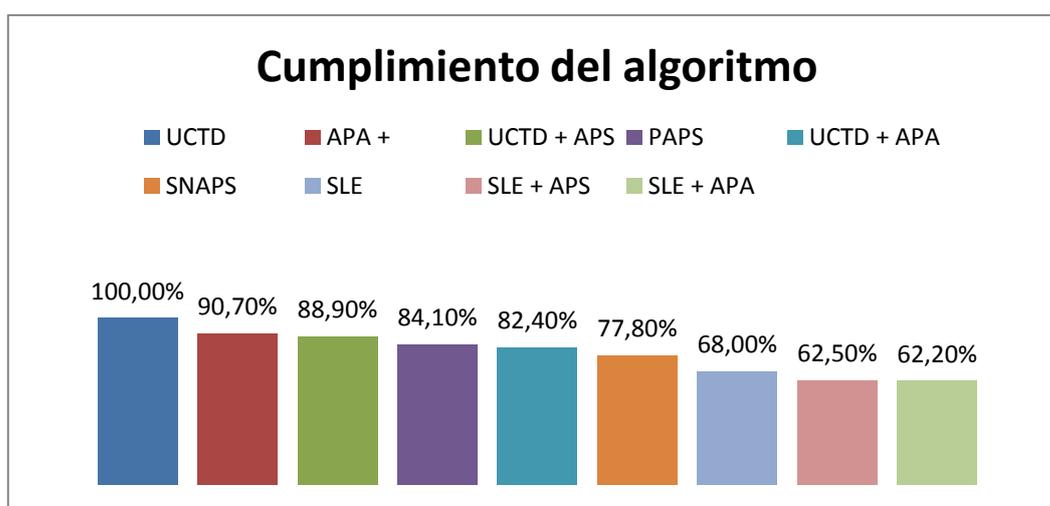
### 5.3. Resultados de los tratamientos según categoría diagnóstica

	APA +	Primary APS	SLE	SLE + APA	SLE + APS	UCTD	UCTD + APA	UCTD + APS	SNAPS	Global
<b>Preconceptional ASA</b>	41,9%	56,1%	4,0%	57,8%	75,0%	10,7%	35,3%	61,1%	44,4%	40,9%
<b>Gestational ASA</b>	90,7%	95,1%	32,0%	93,3%	95,8%	28,0%	82,4%	94,4%	88,9%	74,7%
<b>LWMH pregnancy</b>	67,4%	84,1%	0,0%	66,7%	95,8%	12,0%	50,0%	91,7%	88,9%	58,0%
<b>Hydroxychloroquine</b>	0,0%	2,4%	68,0%	62,2%	66,7%	12,0%	17,6%	8,3%	0,0%	21,4%

**Tabla 5.** Porcentaje de tratamientos utilizados en cada categoría diagnóstica

Las categorías que más se trataron con aspirina pregestacional fueron aquellas con APA + y las pacientes que cumplían criterios de APS. También en estos grupos se encontraban mayores tasas de tratamiento con aspirina y heparina durante la gestación.

Con respecto a la hidroxycloquina, los grupos más tratados son aquellos que cumplían criterios de SLE, seguido de UCTD.



**Figura 12.** Porcentaje de cumplimiento del algoritmo terapéutico en cada categoría diagnóstica.

Con respecto al cumplimiento del algoritmo antes comentado (Anexo 5), las categorías con mayor porcentaje de pacientes tratadas fueron: APA+ (90,7%), UCTD + APS (88,9%) y PAPS (84,10%). Aunque el grupo de pacientes diagnosticadas de UCTD presenta un cumplimiento del 100%, esto es debido a que según el algoritmo estas pacientes pueden ser no tratadas o tratadas con hidroxicloroquina.

Las categorías con menos cumplimiento fueron las diagnosticadas de SLE + APA (62,2%) y SLE + APS (62,5%).

#### 5.4. Análisis univariante de asociación (variables cualitativas)

Se analizaron las asociaciones entre los principales resultados gestacionales y el uso de tratamiento en dependencia de si se ha seguido el algoritmo terapéutico propuesto.

En la muestra general el cumplimiento del algoritmo se asocia de forma estadísticamente significativa a una mayor tasa de recién nacidos vivos (1,862 veces más) y a la disminución del riesgo de abortos dentro de las 10 primeras semanas de gestación (0,422).

	% treated	% untreated	OR (IC 95%)	p
<b>Live new born</b>	<b>78,5%</b>	<b>66,2%</b>	<b>1,862 (1,060-3,270)</b>	<b>0,029</b>
<b>Miscarriage</b>	<b>10,9%</b>	<b>22,5%</b>	<b>0,422 (0,217-0,819)</b>	<b>0,009</b>
<b>Fetal loss</b>	2,6%	2,8%	0,939 (0,195-4,519)	0,937
<b>Prematurity</b>	4,0%	5,6%	0,693 (0,217-2,216)	0,519
<b>IFGR</b>	7,6%	8,5%	0,893 (0,350-2,282)	0,813
<b>LWNB</b>	16,5%	15,5%	1,082 (0,532-2,203)	0,827
<b>Flares</b>	11,6%	15,5%	0,715 (0,344-1,488)	0,368

**Tabla 6.** Variables evaluadas en el tratamiento de la muestra general

AAS en APA +	% teatred	% untreated	OR (IC 95%)	p
Live new born	87,2%	50,0%	6,80 (0,774-59,746)	0,118
Miscarriage	7,7%	25,0%	0,250 (0,019-3,206)	0,334
Fetal loss	2,3%	0,0%	0,905 (0,820-0,998)	0,907
IFGR	15,4%	0,0%	0,892 (0,797-0,998)	0,535
LWNB	23,1%	0,0%	0,882 (0,780-0,998)	0,376
Pre-eclampsia	5,1%	0,0%	0,902 (0,816-0,998)	0,821
Flares	2,6%	0,0%	0,882 (0,780-0,998)	0,564

**Tabla 7.** Variables evaluadas en el tratamiento con AAS en la categoría APA+

En la categoría PAPS, el tratamiento conjunto de AAS + HBPM se asoció una mayor tasa de recién nacidos vivos. A su vez, vemos una disminución del riesgo de sufrir un aborto por debajo de las 10 semanas de gestación.

AAS + HBPM en PAPS	% teatred	% untreated	OR (IC 95%)	p
Live new born	<b>71,0%</b>	<b>23,1%</b>	<b>8,167 (2,032-32,823)</b>	<b>0,02</b>
Miscarriage	<b>13,0%</b>	<b>53,8%</b>	<b>0,129 (0,035-0,470)</b>	<b>0,03</b>
Fetal loss	5,8%	7,7%	0,738 (0,076-7,192)	0,588
Prematurity	6,4%	0,0%	0,833 (0,755-0,920)	0,494
IFGR	4,3%	0,0%	0,835 (0,758-0,921)	0,592
LWNB	14,5%	0,0%	0,819 (0,735-0,913)	0,159
Pre-eclampsia	4,3%	0,0%	0,835 (0,758-0,921)	0,592
Flares	2,9%	0,0%	0,838 (0,838-0,922)	0,706

**Tabla 8.** Variables evaluadas en el tratamiento con AAS + HBPM en la categoría PAPS

HCQ en SLE	% teated	% unteated	OR (IC 95%)	p
Live new born	88,2%	100,0%	1,533 (1,138-2,067)	0,453
Miscarriage	11,0%	0,0%	0,652 (0,488-0,879)	0,453
Prematuriry	11,8%	0,0%	0,652 (0,488-0,879)	0,453
IFGR	11,8%	0,0%	0,652 (0,488-0,879)	0,453
LWNB	11,8%	25,0%	0,400 (0,045-3,527)	0,382
Flares	23,5%	11,5%	2,154 (0,200-23,183)	0,475

**Tabla 9.** Variables evaluadas en el tratamiento con HCQ en la categoría de SLE

AAS + HCQ en SLE + APA	% teated	% unteated	OR (IC 95%)	p
Live new born	82,1%	76,5%	1,415 (0,322-6,219)	0,462
Miscarriage	10,7%	5,9%	1,920 (0,183-20,103)	0,511
Prematuriry	3,6%	0,0%	0,614 (0,485-0,776)	0,622
IFGR	3,6%	5,9%	0,593 (0,035-10,142)	0,618
LWNB	21,4%	17,6%	1,273 (0,273-5,933)	0,538
Pre-eclampsia	0,0%	22,2%	0,318 (0,173-0,587)	0,130
Flares	32,1%	35,3%	0,868 (0,243-3,099)	0,539

**Tabla 10.** Variables evaluadas en el tratamiento con AAS + HCQ en la categoría de SLE+APA

HCQ+LWMH+AAS en LSE+ APS	% teated	% untreated	OR (IC 95%)	p
Live new born	60,0%	66,7%	0,750 (0,133-4,224)	0,547
Miscarriage	20,0%	22,0%	0,875 (0,116-6,579)	0,640
Fetal loss	6,7%	11,1%	0,571 (0,031-10,435)	0,620
Prematuriry	13,3%	33,3%	0,308 (0,040-2,352)	0,255
IFGR	20,0%	33,3%	0,500 (0,077-3,265)	0,397
LWNB	33,3%	33,3%	1,000 (0,173-5,772)	0,668
Pre-eclampsia	0,0%	22,2%	0,318 (0,173-0,587)	0,130
Flares	13,2%	11,1%	1,231 (0,095-15,872)	0,692

Tabla 11. Variables evaluadas en el tratamiento con AAS+HBPM+HCQ en SLE+APS

HCQ en UCTD <sup>1</sup>	% teated	% untreated	OR (IC 95%)	p
Live new born	66,7%	86,4%	0,316 (0,067-1,494)	0,151
Miscarriage	11,1%	7,6%	1,525 (0,158-14,761)	0,549
Fetal loss	0,0%	1,5%	0,878 (0,807-0,956)	0,880
Prematuriry	0,0%	3,0%	0,877 (0,804-0,955)	0,773
IFGR	0,0%	6,1%	0,873 (0,799-0,954)	0,593
LWNB	0,0%	13,0%	0,864 (0,785-0,951)	0,295
Flares	33,3%	15,2%	2,800 (0,600-13,069)	0,183

Tabla 12. Variables evaluadas en el tratamiento con HCQ en la categoría UCTD

AAS +/- HCQ en UCTD + APA	% teatred	% untreated	OR (IC 95%)	p
Live new born	81,8%	85,7%	0,750 (0,076-7,439)	0,645
Miscarriage	9,1%	14,3%	0,600 (0,053-6,795)	0,552
IFGR	6,1%	0,0%	0,816 (0,701-0,949)	0,677
LWNB	15,2%	14,3%	1,071 (0,105-10,914)	0,721 <sup>1</sup>
Pre-eclampsia	0,0%	14,3%	0,154 (0,074-0,321)	0,175
Flares	9,1%	14,3%	0,600 (0,053-6,795)	0,552

**Tabla 13.** Variables evaluadas en el tratamiento con AAS±HCQ en la categoría UCTD+APA

En la categoría de UCTD + APS, el tratamiento con AAS + HBPM ± HCQ, se asoció significativamente a un menor riesgo de abortos de menos de 10 semanas.

AAS+HBPM± HCQ en UCTD+APS	% teatred	% untreated	OR (IC 95%)	P
Live new born	71,9%	25,0%	7,667 (0,702-83,735)	0,098
Miscarriage	<b>12,5%</b>	<b>75,0%</b>	<b>0,048 (0,004-0,577)</b>	<b>0,018</b>
Fetal loss	3,1%	0,0%	0,886 (0,786-0,998)	0,889
Prematuriry	3,1%	0,0%	0,886 (0,786-0,998)	0,889
IFGR	6,3%	0,0%	0,882 (0,780-0,998)	0,787
LWNB	12,5%	0,0%	0,875 (0,768-0,997)	0,610
Brotos	6,3%	0,0%	0,882 (0,780-0,998)	0,787

**Tabla 14.** Variables evaluadas en el tratamiento con AAS+HBPM±HCQ en UCTD+APS

<sup>1</sup> Según el algoritmo estas paciente podían estar o no tratadas, para el estudio se ha hecho la comparación de las tratadas con HCQ con aquellas pacientes no tratadas.

HBPM + AAS en SNAPS	% teatred	% unteatred	OR (IC 95%)	p
Live new born	100,0%	50,0%	8,000 (1,279-50,040)	0,222
Miscarriage	0,0%	50,0%	0,125 (0,020-0,782)	0,222
Prematuriry	0,0%	14,3%	0,750 (0,503-1,119)	0,0778
IFGR	14,3%	50,0%	0,167 (0,005-5,452)	0,417
LWNB	28,6%	50,0%	0,400 (0,016-10,017)	0,583
Pre-eclampsia	28,6%	50,0%	0,400 (0,016-10,017)	0,583
Flares	28,6%	0,0%	0,714 (0,447-1,141)	0,583

**Tabla 15.** Variables evaluadas en el tratamiento con AAS+HBPM en la categoría SNAPS

### 5.5 Análisis univariante de asociación (Variables cuantitativas)

Se evaluaron las medias de algunas variables cuantitativas como la duración de la gestación y el peso del recién nacido al nacer. Se observó si había diferencias estadísticamente significativas según si habían tomado el tratamiento siguiendo el algoritmo.

En la muestra general, el seguimiento del algoritmo se asoció a duración media de la gestación significativamente mayor (33,517 semanas) en comparación con las pacientes no tratadas (29,842 semanas).

	Media en tratadas	Media en no tratadas	p
Duración de la gestación	33,417±11,264	29,842±13,979	0,030
Peso del recién nacido	3110,724±576,034	2977,439±724,490	0,193

**Tabla 16.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en la muestra general en función de si han seguido el algoritmo

APA +	AAS	Media	p
Duración de la gestación	Si	35,757±9,174	0,362
	No	30,300±18,471	
Peso del recién nacido	Si	3124,06±630,614	0,368
	No	2965,000±304,056	

**Tabla 15.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo APA+ en función de si han tomado o no AAS

En la categoría PAPS, el seguimiento del algoritmo se asoció una duración media de las gestaciones mayor (31,912 semanas), en comparación con las que no se trataron (18,300 semanas).

PAPS	AAS + HBPM	Media	p
Duración de la gestación	SÍ	<b>31,912±12,592</b>	<b>0,002</b>
	No	<b>18,300±14,642</b>	
Peso del recién nacido	SÍ	3102,130±599,556	0,408
	No	3403,333±733,643	

**Tabla 16.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo PAPS en función de si han tomado o no AAS+HBPM

SLE	HCQ	Media	p
Duración de la gestación	SÍ	35,000±2,059	0,283
	No	39,286±10,080	
Peso del recién nacido	SÍ	2955,333±457,896	0,936
	No	2972,857±503,875	

**Tabla 17.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SLE en función de si han tomado o no HCQ

SLE + APA	HCQ + AAS	Media	p
Duración de la gestación	Sí	33,992±9,125	0,540
	No	35,992±2,531	
Peso del recién nacido	Sí	2973,250±361,300	0,673
	No	2920,833±290,249	

**Tabla 18.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SLE+APA en función de si han tomado o no HCQ+AAS

En la categoría SLE + APS, el seguimiento del algoritmo se asoció con un peso medio mayor de los recién nacidos (2822,222 gramos) en comparación con aquellas que no seguían todos los tratamientos (2219,000gramos).

SLE + APS	HCQ + AAS + HBPM	Media	p
Duración de la gestación	Sí	28,230±13,869	0,728
	No	26,111±13,842	
Peso del recién nacido	Sí	<b>2822,222±825,087</b>	<b>0,015</b>
	No	<b>2219,000±1423,264</b>	

**Tabla 19.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SLE+APS en función de si han tomado o no HCQ+AAS+HBPM

En la categoría UCTD, el seguimiento del algoritmo se asoció con un peso medio mayor de los recién nacidos (3452,500gramos) en comparación con aquellas no tratadas (3225,463 gramos).

UCTD	HCQ	Media	p
Duración de la gestación	Sí	35,000±11,759	0,897
	No	35,484±9,746	
Peso del recién nacido	Sí	<b>3452,500±129,412</b>	<b>0,016</b>
	No	<b>3225,463±523,668</b>	

**Tabla 20.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo UCTD en función de si han tomado o no HCQ

UCTD + APA	AAS ± HCQ	Media	p
Duración de la gestación	Sí	32,888±11,643	0,934
	No	33,333±12,452	
Peso del recién nacido	Sí	3134,500±575,501	0,601
	No	3300,000±535,226	

**Tabla 21.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo UCTD+APA en función de si han tomado o no AAS±HCQ

En la categoría de UCTD + APS, el seguimiento del algoritmo se asoció a una duración media de la gestación mayor (32,512 semanas) en comparación con aquellas que no seguían todos los tratamientos (14,250 semanas).

UCTD + APS	AAS + HBPM ± HCQ	Media	p
Duración de la gestación	Sí	<b>32,512±12,017</b>	<b>0,011</b>
	No	<b>14,250±17,250</b>	
Peso del recién nacido	Sí	3228,333±559,017	0,640
	No	3500,000	

**Tabla 22.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo UCTD+APS en función de si han tomado o no AAS+HBPM±HCQ

.En la categoría SNAPS, el seguimiento del algoritmo se asoció a una duración media de la gestación mayor (36,714 semanas), en comparación con aquellas que no seguían ambos tratamiento (20,500 semanas).

SNAPS	AAS + HBPM	Media	p
Duración de la gestación	Sí	<b>36,714±3,683</b>	<b>0,048</b>
	No	<b>20,500±14,500</b>	
Peso	Sí	2825,714±1039,404	0,506
	No	2040,000	

**Tabla 23.** Medias estadísticas de la duración de la gestación y del peso del RN en el grupo SNAPS en función de si han tomado o no AAS+HBPM

## 6. Discusión

En el presente estudio se han analizado 379 gestaciones y hemos observado que, aquellas gestantes que cumplen el algoritmo tienen mejores resultados gestacionales y menor tasa de complicaciones obstétricas. Esto se ha visto especialmente en aquellas categorías ligadas al subgrupo APS (tanto primario como secundario) y en UCTD y SNAPS. En cuanto a las variables estudiadas, las más destacadas han sido las de aumento de recién nacido vivo, disminución de abortos de menos de 10 semanas, aumento de la duración media de semanas de gestación y aumento del peso medio en el recién nacido.

Esta mejora en los resultados es debida a un mejor control y seguimiento de estas pacientes y al tratamiento específico definido por la categoría diagnóstica, siendo por tanto, específico tanto para las características clínicas y analíticas que presentan.

En un metaanálisis y metarregresión de estudios controlados randomizados relevantes, las pacientes diagnosticadas de PAPS que recibieron aspirina en combinación con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular tuvieron una tasa de nacidos vivos significativamente más alta que las que recibieron solo aspirina (74,3% vs. 58,8%)<sup>16</sup>.

Un estudio prospectivo pequeño que comparó la evolución de diez embarazos de madres con LES tratadas con HCQ contra diez no tratadas se observó que en el grupo que recibió HCQ los resultados obstétricos, incluyendo la edad gestacional al momento del parto o cesárea y el score de Apgar de los recién nacidos fueron mejores en el grupo HCQ aunque no alcanzó diferencias estadísticamente significativas<sup>17</sup>.

El uso de HCQ tiene efectos antitrombóticos en las pacientes con SLE, por lo que es recomendado su uso junto con AAS y HBPM en pacientes que presenten APA. Además el uso de HCQ se ha asociado a un menor número de brotes y de problemas hipertensivos en estas pacientes, siendo su uso totalmente seguro durante el embarazo y lactancia<sup>18</sup>

Un estudio de casos y controles de resultados gestacionales en pacientes afectas de UCTD con diferentes datos serológicos y tratamientos, concluyó con una duración media de las gestaciones de 38,6 semanas; peso medio de los recién nacidos de 3190 gramos y un 5,4% de embarazados terminaron en aborto. En cuanto a complicaciones obstétricas, se observó un 3,6% de pacientes con preeclampsia y de CIR al nacer y un 32% de brotes de enfermedad durante la gestación<sup>19</sup>.

Limitaciones encontradas durante la realización del estudio:

- Se trata de un estudio unicéntrico, de cohortes históricas con los sesgos que ello puede producir.
- Dificultad a la hora de clasificar a las pacientes debido a la gran variabilidad de las mismas.
- Pacientes con datos incompletos o confusos, que para no disminuir la muestra se han preservado en el análisis utilizándose aquellos datos que si estaban completos.
- Subgrupos con escasa cantidad de casos que limitan la identificación de variables.
- Filtrado de las pacientes según los tratamientos utilizados en cada categoría diagnóstica para evitar factores de confusión.

Como ventaja en este estudio se comparan resultados y complicaciones gestacionales mezclando distintas categorías diagnósticas y distintos tratamientos, lo cual no es habitual encontrar, centrándose normalmente en un único diagnóstico, su tratamiento y sus resultados, siendo difícil encontrar estudios de categorías como UCTD o SNAPS.

También destacar la comparación de los distintos resultados y complicaciones en dependencia del tratamiento utilizado en cada subgrupo, ya que el manejo difiere según el diagnóstico y también de la presencia de anticuerpos positivos, por lo que contar con la existencia de algoritmos que faciliten esta clasificación y la elección de un tratamiento puede resultar muy útil.

Esta gran heterogeneidad en criterios clínicos, analíticos y de actuación es lo que encontramos en la práctica clínica, por lo que puede ser de utilidad a la hora de enfrentarnos a una paciente que quiere quedar embarazada, o que ya se encuentra en el momento de aparecer en la consulta. De esta forma, podremos hacer una estimación global de la situación de la paciente, de cómo el estado de su enfermedad puede afectar al desarrollo de la gestación y con toda esta información elegir un tratamiento específico a sus características y la necesidad de seguimiento. Con todo ello, seremos capaces informar a la paciente de sus riesgos y de los tratamientos necesarios para que la gestación evolucione de manera favorable, ya que muchas pacientes son reticentes a tomar fármacos durante la gestación.

Por los resultados obtenidos y pese a las limitaciones expuestas, es útil la utilización de este tipo de algoritmos, ya que minimizan la dificultad de clasificación y de utilización de tratamientos, en unas pacientes que suponen un auténtico reto para el clínico. A pesar de ello, sería necesario la realización de más estudios de este tipo,

Resultados gestaciones en pacientes con EAS y/o anticuerpos positivos según aplicación de un algoritmo diagnóstico-terapéutico

para completar los riesgos de cada grupo, así como el beneficio o no del uso de tratamiento tanto por separado, como conjuntamente.

## 7. Conclusiones

1. En todas las categorías más del 50% de las pacientes cumplen el algoritmo propuesto.
2. Se observa una mejora en los resultados y complicaciones gestacionales en aquellas pacientes que siguen el tratamiento, en la mayoría de variables estudiadas.
3. El doble tratamiento con AAS y HBPM en las pacientes diagnosticadas de PAPS aumenta la tasa de recién nacidos vivos, la duración media de las gestaciones y el peso medio de los recién nacidos. A su vez disminuye los abortos en las 10 primeras semanas de gestación.
4. En las pacientes del subgrupo SLE + APS con tratamiento conjunto de HCQ + AAS + HBPM, se ha observado un aumento en los pesos medios de los recién nacidos.
5. El tratamiento con HCQ en las pacientes UCTD, ha demostrado pesos medios en los recién nacidos mayores que en aquellas no tratadas.
6. En las pacientes UCTD + APS en tratamiento con AAS y HBPM ± HCQ, se ha visto una disminución de los abortos en las 10 primeras semanas. También se ha visto aumentada la duración de las gestaciones.
7. En las pacientes SNAPS con tratamiento con AAS + HBPM se ha visto un aumento de la duración de las gestaciones con respecto a las no tratadas.

## 8. Bibliografía

1. García García G. Estudios de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumatológicas. Universidad de Extremadura; 2014.
2. Danza Á, et al. El embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mitos, certezas y dudas. *Med Clin(Barc)*. 2016.
3. Schreiber K. Pregnancies in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies. *Lupus*. 2016;0:1-3.
4. Saavedra Salinas MA et al. Guías de práctica clínica para la atención del embarazo en mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2015;11(5):305–315.
5. Ostensen M, Brucato A, Carp H, Chambers C et al. Pregnancy and reproduction in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2011;50(4):657-64.
6. Cervera R, Font J. Embarazo y enfermedades autoinmunes sistémicas. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 777-778.
7. Vela Casasempere P. Embarazo y enfermedades reumáticas autoinmunes. En: Rúa-Figueroa Fernández Í, Calvo Alén J, Cuadrado Lozano M, Freire González M et al, ed. by. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1st ed. Madrid: Elsevier España; 2014. p. 383-386.
8. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M.A. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. *Eur J Clin Invest*, 41 (2011), pp. 672-678.
9. Beatrice C, Chighizola, Gerosa M, et al. Update on the current recommendations and outcomes in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2014;10(11):1505-1517.
10. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti A.T, Gervasi M.T. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res*, 62 (2010), pp. 302-307.
11. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev Clin Esp* 2012;212(10):491-8.
12. Mosca M, Tani C, Neri C, Baldini C et al. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD). *Autoimmunity Reviews*, 6 (2006), pp. 1-4.
13. Hochberg MC. Updating the American College Of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725.
14. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol*. 2001;114:512-528.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *ACOG Practice Bulletin*. No 33. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; January 2002.

16. Meschengieser SS, Sánchez A. Síndrome antifosfolípido obstétrico. Saegre.2011;18(3):20-29.
17. Danda A, Díaz L, Ruiz-Irastorza G. Hidroxicloquina en embarazo y lactancia. Rev Med Urug.2015;31(2):128-132.
18. Ribeiro G, Cunha F, Souto C, et al. Management of obstetric antiphospholipid syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2012;14:79-86.
19. Castellino G, Capucci R, Bernardi I, et al. Pregnancy in patients with undifferentiated connective tissue disease: a prospective case-control study. Lupus. 2011;20:1305-1311.

## Anexos

### Anexo 1

Contraindicaciones para embarazo en pacientes con enfermedades autoinmunitarias sistémicas<sup>2</sup>

#### Brote lúpico en los últimos 6 meses

Enfermedad activa

Esclerosis sistémica dentro de los primeros 4 años del diagnóstico

Preeclampsia grave o HELLP a pesar del tratamiento con AAS y heparina

Hipertensión pulmonar grave (PAP sistólica estimada > 50 mmHg o sintomática)

Enfermedad pulmonar restrictiva (CVF < 1 l)

Insuficiencia cardíaca

Insuficiencia renal crónica (creatinina  $\geq$  3 mg/dl)

AAS: ácido acetilsalicílico; CVF: capacidad vital forzada; PAP: presión arterial pulmonar.

### Anexo 2

Complicaciones potenciales de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas durante el embarazo<sup>2</sup>

Lupus eritematoso sistémico	Aborto Pérdidas fetales Prematuridad RCI Brote lúpico Aumento del daño orgánico irreversible Hipertensión arterial Preeclampsia
Síndrome antifosfolípido	Abortos Pérdidas fetales Prematuridad RCI Trombocitopenia Preeclampsia Trombosis
Esclerosis sistémica	Aumento del reflujo gastroesofágico Crisis renal esclerodérmica Mayor restricción pulmonar secundaria a enfermedad intersticial pulmonar Deterioro de la hipertensión pulmonar

RCI: retraso del crecimiento intrauterino.

### Anexo 3

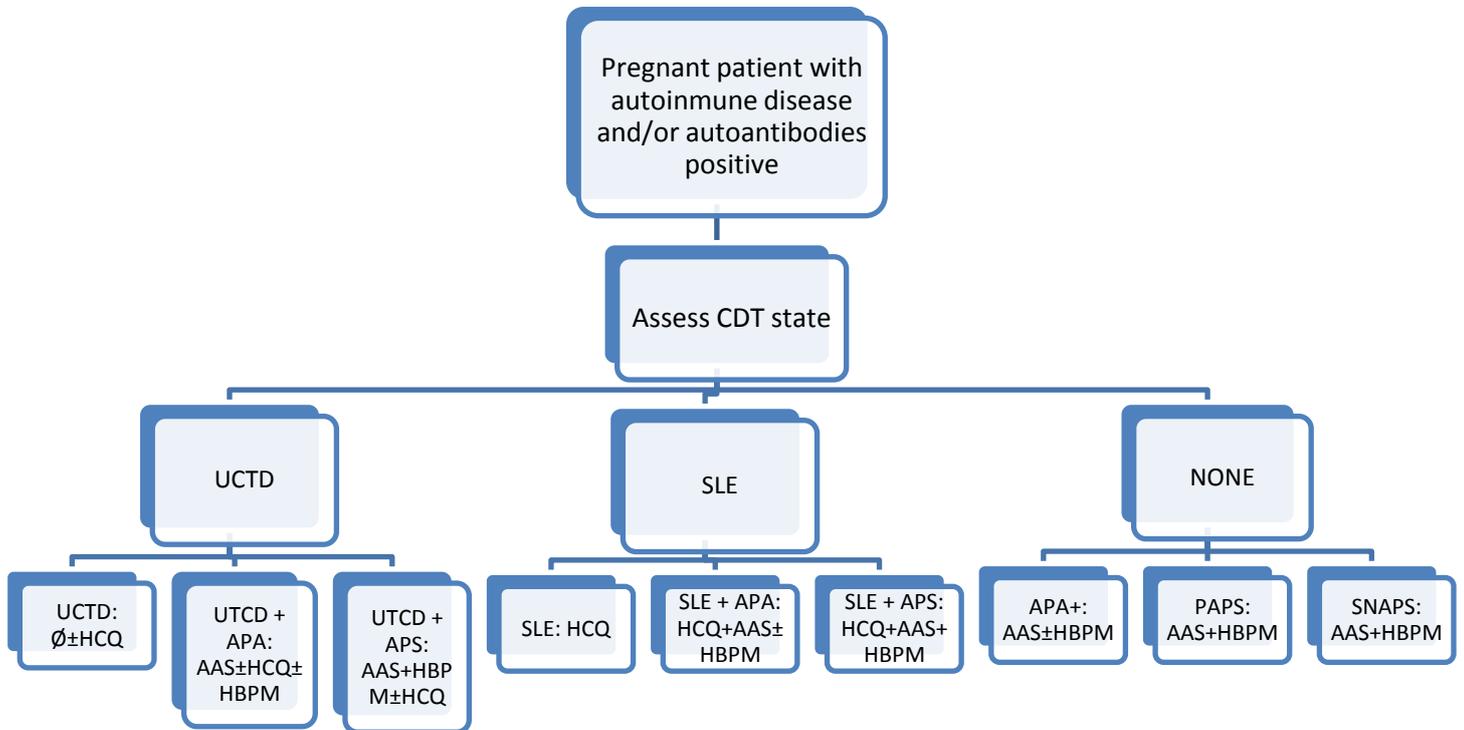
#### Fármacos en el embarazo y lactancia<sup>11</sup>

	Embarazo	Lactancia
AINE	Permitido (prohibido tras la semana 32)	Permitido
Hidroxicloroquina	Permitida	Permitida
Prednisona	Permitida	Permitida
Azatioprina	Permitida	Permitida
Ciclosporina	Permitida	Permitida
Metorexato	Prohibido	Prohibido
Micofenolato	Prohibido	Prohibido
Ciclofosfamida	Prohibido	Prohibido
Anti-TNF	Prohibido ¿?	Prohibido
Rituximab	Prohibido	Prohibido
Anticoagulantes orales	Prohibido (con precaución tras la semana 12)	Permitido
Heparina	Permitida	Permitida
AAS	Permitida	Permitida

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TNF: factor de necrosis tumoral.

## Anexo 4

Algoritmo diagnóstico terapéutico.



## Anexo 5

Actualización de 1997 de los criterios revisados para Lupus Eritematoso Sistémico del American College of Rheumatology<sup>13</sup>

Criterion	Definition
Malar rash	Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
Discoid rash	Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
Photosensitivity	Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
Oral ulcers	Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
Non erosive arthritis	Involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
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
Renal disorder	Persistent proteinuria > 0,5 grams per day or > than 3+ if quantitation not performed or cellular cast—may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
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
Hematologic disorder	Hemolytic anemia—with reticulocytosis or Leukopenia— $<4,00/mm^3$ on $\geq 2$ occasions or Lymphopenia— $<1,500/mm^3$ on $\geq 2$ occasions or Thrombocytopenia— $<100,000/mm^3$ in the absence of offending drugs
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
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 6

### Criteria Sydney de 2006 para APS<sup>14</sup>

APS is present if at least 1 of the clinical criteria and 1 of the laboratory criteria that follow are met<sup>a</sup>:

#### Clinical criteria

##### 1. Vascular thrombosis<sup>b</sup>

One or more clinical episodes<sup>c</sup> of arterial, venous, or small-vessel thrombosis<sup>d</sup> 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<sup>e</sup> *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.<sup>f</sup>

#### Laboratory criteria<sup>g</sup>

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.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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,  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; microalbuminuria; estimated GFR, < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; inherited thrombophilias; oral contraceptives; nephrotic syndrome; malignancy; immobilization; and surgery. Thus, patients who fulfill criteria should be stratified according to contributing causes of thrombosis.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Superficial venous thrombosis is not included in the clinical criteria.

<sup>e</sup> 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  $\leq 5$  cm; *OR* (iv) a postnatal birth weight < the 10th percentile for the gestational age.

<sup>f</sup> 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.

<sup>g</sup> 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 7

### Criterios obstétricos de diagnóstico de preeclampsia<sup>15</sup>

Systolic blood pressure $\geq$ 140 mmHg or diastolic blood pressure $\geq$ 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 $\geq$ 160 mmHg or diastolic blood pressure is $\geq$ 110 mmHg, confirmation within minutes is sufficient.
Proteinuria $\geq$ 0,3 grams in a 24 hours urine specimen or protein (mg/dL)/creatinine (mg/dL) ratio $\geq$ 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: <ul style="list-style-type: none"><li>- Platelet count <math>&lt;</math> 100,000/microliter</li><li>- Serum creatinine <math>&gt;</math> 1,1 mg/dL or doubling of serum creatinine in the absence of other renal disease</li><li>- Liver transaminases at least twice the normal concentrations</li><li>- Pulmonary edema</li><li>- Cerebral or visual symptoms</li></ul>