

**INFLUENCIA DE LOS AUTOANTICUERPOS EN LOS RESULTADOS
GESTACIONALES DE PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES
SISTÉMICAS**

Carlota López Lapuerta.

Trabajo Fin de Máster: “Iniciación a la investigación en Medicina”.

Directores del Trabajo Fin de Máster: José Velilla Marco/ Luis Sáez Comet.



Universidad de Zaragoza.

Facultad de Medicina.

Septiembre de 2012.

ÍNDICE:

	PAG.
INTRODUCCIÓN_____	2
OBJETIVO_____	4
MATERIAL Y MÉTODOS_____	4
RESULTADOS_____	13
DISCUSIÓN_____	18
CONCLUSIONES_____	19
BIBLIOGRAFÍA_____	21

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades autoinmunes sistémicas, tradicionalmente conocidas como conectivopatías, son un grupo heterogéneo de procesos que presentan en común una patogenia autoinmune, la afectación multiorgánica y la necesidad de tratamiento multidisciplinario². Engloban un grupo amplio de enfermedades de etiología desconocida, en las cuales las células y los tejidos experimentan lesiones mediadas por autoanticuerpos. Esta alteración del sistema inmune puede ser influenciada por factores genéticos, ambientales y hormonales.

En este grupo se incluye entre otras, enfermedades como: Lupus eritematoso Sistémico, la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, el síndrome de Sjögren y el síndrome antifosfolípido primario o secundario.

El prevalencia de estas enfermedades es mayor en mujeres y en edad comprendida entre 20 y 40 años¹, el periodo de edad más fértil; por lo que debe considerarse tanto, el impacto de estas enfermedades y su tratamiento sobre el feto como el efecto del embarazo sobre éstas enfermedades⁹. Se ha observado en diferentes estudios que padecer una de estas enfermedades autoinmunes supone un peor pronóstico para la gestación, es decir, presentan una mayor incidencia de complicaciones obstétricas. Entre estas complicaciones, se han descrito los abortos de primer trimestre, las pérdidas fetales, la preeclampsia y eclampsia, el retraso de crecimiento intraútero, el lupus neonatal (bloqueo cardíaco congénito y lupus cutáneo neonatal) y los brotes de enfermedad sistémica durante el embarazo o el postparto. Por lo que a toda mujer con una de estas enfermedades que esté embarazada se le debe tratar como de alto riesgo y debe llevar un seguimiento más exhaustivo que una embarazada sana⁹.

Determinados anticuerpos están más relacionados con unas enfermedades autoinmunes que con otras, y en ocasiones se ha visto una evolución más desfavorable de la enfermedad según que anticuerpo esté presente. Por ejemplo: los anticuerpos anti-nDNA se asocian a mayor riesgo de desarrollar Nefropatía Lúpica en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico⁶. Los anticuerpos anti-Ro positivos en mujeres embarazadas se asocian a mayor riesgo de bloqueo cardíaco congénito. Los anticuerpos antifosfolípido (IgG e IgM anticardiolipina o anti-β2-glicoproteína I y anticoagulante

lúpico) se asocian a trombosis, abortos, pérdidas fetales y complicaciones en embarazo como eclampsia^{3,12}.

En la siguiente tabla (tabla 1) se describe la relación de autoanticuerpos y enfermedades:

Según un estudio, el 10% de la población sana y del 20 al 80% de los pacientes diagnosticados de LES presentan anticuerpos antifosfolípidos; aunque sólo una minoría tienen Síndrome Antifosfolípido. El 50% de los pacientes con clínica definida de síndrome de antifosfolípido tienen también Lupus Eritematoso Sistémico.³

El grupo de trabajo formado en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, del Servicio de Medicina Interna del H. U. Miguel Servet, ha abierto varias líneas de investigación, una de ellas consiste en analizar la influencia de los autoanticuerpos (ANA, anti-DNA, Ro, La, RNP, antiTPO, anticardiolipina, anti-beta2-glicoproteína I, anticoagulante lúpico) en un grupo de pacientes gestantes que presentan previamente una de estas enfermedades. Además los anticuerpos (antiDNA, anticuerpos antifosfolípido y Ro)^{6,10} pueden suponer mayores complicaciones en la gestación.

Enfermedad autoinmune	Autoanticuerpos
LES	ANA*,#, DNAds*, Sm*, aPL*
SS	ANA, SSA/Ro*, SSB/La*
ESC	ANA, #, Topoisomerasa-I/Scl-70, Ac anti-centrómero
AR	FR*, ACPA*
EMTC	ANA, #, U1-RNP*
PM/DM	ANA, #, Jo-1
SAF	aPL* (Ac anticardiolipina y anti-B2 GPI IgG e IgM. Anticoagulante lúpico)
SGP	Ac anti-MBG*(cadena α-3 del colágeno tipo IV)
SRPA	ANA, ANCA (MPO y PR3), Ac anti-MBG
CBP	ANA [∞] , AMA*
HA	AMA*, ANA*, ASMA*, LKM*, LC-1*
EC	EMA* ó AtTG*, AGA*
VASCULITIS	ANA, ANCA (MPO Y PR3)
GA/AP	APCA*, AFI*
MG	ARAC*

(*) Incluidos en criterios diagnósticos (#) Considerar la positividad para otros ANA específicos distintos de los indicados (∞) Si los ANA son positivos, estudiar ANA específicos de esa enfermedad autoinmune. ACPA: Ac anti-péptidos citrulinados; AFI: Ac anti-factor intrínseco aPL: Ac anti-fosfolípidos; AGA: Ac anti-gliadina; AP: anemia perniciosa; APCA: Ac anti-células parietales gástricas; AR: Artritis Reumatoide; ARAC: Ac anti-receptor de acetil colina; ASMA: Ac anti-músculo liso; AtTG: Ac anti-transglutaminasa tisular; CBP: cirrosis biliar primaria; DM: dermatomiositis; EC: enfermedad celiaca; EMA: Ac anti-endomiosio; EMTC: enfermedad mixta tejido conectivo; ESC: esclerosis sistémica/esclerodermia; GA: Gastritis autoinmune; HA: hepatitis autoinmune; LC-1: Ac anti-citosol del hepatocito; LES: lupus eritematoso sistémico; MBG: membrana basal glomerular; MG: miastenia gravis; MPO: Ac anti-mieloperoxidasa; PM: polimiositis; PR3: Ac anti-proteinasa 3; SAF: Síndrome anti-fosfolípido; SGP: Síndrome de Good-Pasture; SLA: Síndrome anti-fosfolípido; SPGA: síndrome reno-pulmonar autoinmune; SS: Síndrome de Sjögren;

(Tabla 1: Asociación de enfermedades autoinmunes y autoanticuerpos más frecuentes. *Cuadernos de autoinmunidad. Publicación oficial de la sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes.*)

OBJETIVO:

Analizar la influencia de los distintos autoanticuerpos analizados de rutina en pacientes con enfermedades autoinmunes sobre los resultados gestacionales de dichas pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo con 138 pacientes procedentes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas del Hospital Universitario Miguel Servet.

Los datos de las pacientes provienen de la base de datos de la consulta de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, recogidos entre Junio de 2007 y Diciembre de 2011.

Para que los datos constaran en la base de datos se requirió a las pacientes que firmaran un Consentimiento Informado en el que se les explicaba la cesión de sus datos al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Miguel Servet, Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas, con fines exclusivamente científicos.

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes con diagnóstico de:

- 1.1. Lupus Eritematoso Sistémico (LES).
- 1.2. Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD).
- 1.3. Síndrome Antifosfolípido Primario (SAF).
- 1.4. Anticuerpos Antifosfolípido Positivos sin criterios de SAF.

1.1 Lupus Eritematoso Sistémico según criterios de clasificación del ACR (Colegio Americano de Reumatología), desarrollados en 1982 y revisados en 1997¹⁴. Para ello, debe cumplir al menos 4 de los siguientes puntos:

- 1. Eritema facial: eritema fijo, plano o elevado sobre eminencias malares.

2. Lupus discoide: lesiones cutáneas eritematosas, con cambios en la pigmentación y cicatrices residuales.
3. Fotosensibilidad: exantemas causados por exposición a luz UV.
4. Úlceras orales: en cavidad oral o nasofaríngea, observadas por un facultativo.
5. Artritis: no erosiva, que afecte a dos o más articulaciones periféricas con dolor, inflamación o derrame articular.
6. Serositis: pleuritis o pericarditis (ECG) o roce o evidencia de derrame pericárdico.
7. Alteración renal: proteinuria $> 0,5$ g/dL o $> 3+$ o cilindros celulares o hemáticos.
8. Alteración del SNC: convulsiones o psicosis, sin otra causa neurológica.
9. Alteración hematológica: anemia hemolítica, leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) o linfopenia ($< 1.500/\text{mm}^3$) en dos o más ocasiones o trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$), en ausencia de fármacos que las produzcan.
10. Alteración inmunológica: anticuerpos anti-DNAn, anti Sm y/o anticuerpos antifosfolípido.
11. Anticuerpos antinucleares: título elevado de anticuerpos ANAs por inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ensayo equivalente en algún momento de la evolución, en ausencia de fármacos que los induzcan.

1.2 Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD, Undifferentiated Connective Tissue Disease), entendiéndose como tales a pacientes con un número insuficiente de criterios de clasificación de enfermedades autoinmunes. Se incluirían en este grupo por ejemplo pacientes con citopenias, lesiones cutáneas o artralgias con ANA+ o algún otro autoanticuerpo positivo, una vez descartadas otras etiologías.

1.3 Síndrome Antifosfolípido en sus formas Primario (sin enfermedad autoinmune asociada) y Secundario (asociada a otra enfermedad autoinmune), según criterios internacionales actuales¹⁵. Para que se considere diagnóstico, debe cumplir al

menos un criterio clínico y uno de laboratorio sin que sea necesario que exista correlación temporal:

- Criterios Clínicos:

- Trombosis Vascular.
 - Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o microvascular, en cualquier tejido u órgano.
- Complicaciones en el embarazo.
 - 3 o más abortos de primer trimestre sin causa cromosómica.
 - Muerte inexplicada de feto de más de 10 semanas morfológicamente normal.
 - 1 o más nacimientos prematuros (<34 semanas) por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria.

- Criterios Analíticos:

- Anticuerpos Anticardiolipina IgG o IgM positivos en títulos moderados o altos en al menos dos ocasiones separadas una de otra al menos 12 semanas.
- Anticoagulante Lúpico positivo en dos o más ocasiones separadas una de otra al menos 12 semanas.

1.4 **Anticuerpos Antifosfolípido** sin criterios de Síndrome Antifosfolípido, esto es:

- Positividad para al menos uno de los siguientes:

- ✓ Anticoagulante Lúpico.
- ✓ Anticuerpos Anticardiolipina IgM.
- ✓ Anticuerpos Anticardiolipina IgG.
- ✓ Anticuerpos Anti β 2-Glicoproteína I IgM.
- ✓ Anticuerpos Anti β 2-Glicoproteína I IgG.

- No cumplir suficientes criterios clínicos de SAF:

- Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso a cualquier nivel.
- 3 o más abortos de primer trimestre sin causa cromosómica.
- Muerte inexplicada de un feto de más de 10 semanas morfológicamente normal.
- 1 o más nacimientos prematuros (<34 semanas) por preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria.

De esta manera, las pacientes fueron agrupadas en 5 subgrupos:

- Lupus Eritematoso Sistémico con anticuerpos Antifosfolípido (LES + AAF).
- Lupus Eritematoso Sistémico (LES), sin anticuerpos antifosfolípido.
- Conectivopatía Indiferenciada con anticuerpos Antifosfolípido (UCTD + AAF).
- Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo (UCTD), sin anticuerpos antifosfolípido.
- Anticuerpos antifosfolípido positivos sin conectivopatía (AAF+).

Se etiquetó a dichas pacientes como "Embarazada" una vez obtenida una determinación positiva, tanto en orina como en sangre, de β -HCG.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 2.1. Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes sistémicas.
- 2.2. Embarazos no concluidos.
- 2.3. Interrupción voluntaria del embarazo.
- 2.4. Datos de final de gestación no disponibles.

Una vez fueron determinadas las pacientes que cumplían los criterios anteriormente señalados, se les incluía en el **Protocolo de Seguimiento de Pacientes Embarazadas de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes y Sistémicas**. Dicho Protocolo incluye:

- Realización de una amplia historia clínica que incluye antecedentes obstétricos y trombóticos, tanto de la propia paciente como de familiares directos. Además, se indaga en la existencia de signos y síntomas típicos de enfermedades autoinmunes (ver criterios de clasificación expuestos más arriba), así como de la positividad previa de los anticuerpos evaluados.
- Remisión de las pacientes embarazadas a la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet.
- Realización de controles periódicos consistentes en:
 - Una primera visita en la que se solicitan las siguientes determinaciones:
 - Hemograma.
 - Coagulación.
 - Bioquímica.
 - Función renal
 - Función hepática
 - Ionograma
 - Proteinograma
 - Función tiroidea.
 - Metabolismo del hierro.
 - Vitamina B12 y Ácido Fólico.
 - Vitamina D.
 - Inmunoglobulinas.
 - Complemento (C3 y C4).
 - Reevaluación de Patrón de Autoanticuerpos (realizado en el laboratorio de nuestro hospital según las técnicas estándar):
 - ANA
 - Anti-nDNA
 - ENAs
 - Ro, La, RNP, Sm, Scl70, Jo1

- Anticuerpos Antifosfolípido (2 técnicas de determinación en laboratorio de nuestro hospital:
1. Silica Clotting Time “SCT”, test de screening (SCT Screen) y test de confirmación (SCT Confirm). 2. Veneno de Víbora de Russell Diluido “dRVVT”, test de screening (dRVVT Screen) y test de confirmación (dRVVT Confirm):
 - Anticoagulante Lúpico.
 - Anticuerpos Anticardiolipina IgM
 - Anticuerpos Anticardiolipina IgG
 - Anticuerpos Anti β 2-Glicoproteína I IgM
 - Anticuerpos Anti β 2-Glicoproteína I IgG

- Se solicitan además aquellas determinaciones o pruebas que puedan ayudar a que el curso del embarazo sea el correcto.

- Se realizan revisiones mensuales posteriores, alternando controles con uno de los Facultativos Especialistas en Medicina Interna y con una Diplomada en Enfermería, en los que se recogen:
 - Incidencias que hayan podido surgir.
 - Toma de Tensión Arterial, Frecuencia Cardíaca y Saturación de Oxígeno.
 - Auscultación Cardiopulmonar y exploración física individualizada según cada paciente.
 - Reevaluación analítica, siendo las determinaciones solicitadas individualizadas según los requerimientos de cada una de las pacientes.
 - A cada paciente se le realiza, mínimo, una analítica por trimestre de gestación.
 - Se intentó evaluar en todos los casos en 1º, 2º y 3º trimestre:

- Complemento (C3 y C4)
 - Dímero D
 - Vitamina D
-
- Entre la 20 y 24 semanas se solicita la realización de un EcoDoppler de Arterias Uterinas, además de las Ecografías Obstétricas habituales.
 - En pacientes anti-Ro positivas se realizan ecocardiogramas fetales desde la semana 14-16 de gestación, para detectar precozmente la presencia de bloqueo cardíaco congénito. Estas ecografías se repiten según criterio clínico de la Unidad de Alto Riesgo y de Ecografía Obstétrica.
 - Una vez que las pacientes han dado a luz, se les cita a los 3-6 meses para evaluación postparto con un control analítico similar al inicial anteriormente mencionado. En dicha visita se recogen datos de fecha de nacimiento o de aborto, peso al nacer, sexo del feto y evolución embarazo (una variable combinada sobre la evolución de los embarazos: favorable cuando no ha habido ninguna de las siguientes: abortos, pérdidas fetales, prematuridad, bajo peso, preeclampsia o eclampsia, brotes en embarazo o postparto.) así como los tratamientos que recibieron por parte de nuestra Unidad por su enfermedad autoinmune, como por parte de la Unidad de Alto Riesgo.

Como **complicaciones** durante el embarazo se tuvieron en cuenta las siguientes:

- Aborto espontáneo de primer trimestre o temprano:

Toda aquella pérdida fetal que ocurre dentro de las 10 primeras semanas desde la Fecha de Última Regla (FUR) sin motivo aparente.

- Pérdida fetal:

Toda aquella pérdida fetal que ocurre posteriormente a la 10ª semana de gestación (desde la FUR) sin motivo aparente.

- Parto Prematuro:

Todo parto que se lleve a cabo antes de las 37 semanas de gestación.

- Retraso de crecimiento intrauterino (CIR):

Peso estimado del feto por debajo del Percentil 10 para la edad estimada. Se valora con las Ecografías regladas por parte de la Unidad de Alto Riesgo (UAR).

- Recién nacido de bajo peso (RNBP):

Peso al nacer inferior a 2500g.

- Preclampsia:

Dos registros de Tensión Arterial determinados con 6 horas de diferencia superiores a 140/90 y más de 0,3 gr/dL de proteínas en orina.

- Eclampsia:

Trastorno propio del embarazo consistente en la aparición de crisis convulsivas y coma en pacientes con clínica de preclampsia.

Los **tratamientos** que hemos tenido en cuenta son los siguientes:

- Ácido Acetil Salicílico
 - Preconcepcional
 - Concepcional
 - Postconcepcional

- Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM)
 - Concepcional
 - Postconcepcional
 - Dosis profiláctica (ej. Enoxaparina 40mg s.c/24h) en pacientes con AAF y eventos obstétricos previos.
 - Dosis terapéutica (ej. Enoxaparina 40mg s.c/12h) en pacientes con episodios de trombosis previos o fracasos previos a HBPM a dosis profilácticas.

- Hidroxicloroquina

- Glucocorticoides

- Azatioprina

Por tanto, una vez concluido el Protocolo, hemos podido conocer los siguientes datos:

- Edad gestacional en el momento del parto o aborto
- Sexo y peso al nacer
- Complicaciones obstétricas
- Complicaciones médicas secundarias a brotes de enfermedad autoinmune
 - ✓ Artralgias, artritis y problemas musculoesqueléticos
 - ✓ Alteraciones cutáneas
 - ✓ Alteraciones hematológicas
 - ✓ Alteraciones neurológicas
 - ✓ Alteraciones cardiorrespiratorias
- Otras complicaciones médicas no relacionadas con su enfermedad autoinmune

Con dicha información, hemos procesado los datos utilizando el paquete estadístico SPSS v 20.0.

Hemos realizado el análisis estadístico utilizando el test de Chi-Cuadrado para comparación de variables cualitativas dicotómicas, y el test de t de Student para comparación de medias de 2 muestras independientes.

RESULTADOS:

Se analizaron un perfil de autoanticuerpos antes y durante el embarazo a todas las pacientes que formaron parte del estudio. Posteriormente durante el seguimiento en el embarazo se recogieron los datos nombrados en el apartado anterior, de tal forma que los resultados significativos en cuanto a la relación e influencia de los autoanticuerpos con las características recogidas es la siguiente (tabla 2):

Resultado gestacional	Anticuerpo	OR	IC 95%	p
ABORTO/PÉRDIDA FETAL	AL	1,214	1,025-1,439	0.025
ABORTO/PÉRDIDA FETAL	IgMACL	1,210	0,958-1,527	0.060
ABORTO/PÉRDIDA FETAL	AAF2	1,239	1,070-1,436	0.020
EVOL. EMB. DESFAVORABLE	IgGACL	0,609	0,409-0,907	0.023
EVOL. EMB. DESFAVORABLE	DNA	0,508	0,326-0,789	0.017
BROTE EN EMBARAZO	DNA	0,385	0,169-0,877	0.049
BROTE POST-PARTO	ANA	0,080	0,011-0,600	0.001
BROTE POST-PARTO	DNA	0,245	0,083-0,722	0.028
EVOL. EMB. DESFAVORABLE	Ro	0,606	0,389-0,944	0.054
BCC	Ro			0.001

Tabla 2: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, RN VIVO: recién nacido vivo, AL: anticoagulante lúxico, EVOL. EMB.: evolución embarazo, DNA: Ac anti-nDNA, ANA: anticuerpo antinuclear, BCC: bloqueo cardíaco congénito.

El anticuerpo Anticoagulante Lúxico (AL) forma parte de los anticuerpos antifosfolípido (AL, anticardiolipina IgM e IgG, anti β 2-Glicoproteína I IgM e IgG). En nuestro estudio se analizó su influencia sobre las variables resultado siendo significativo respecto a Aborto/Pérdida fetal: AL se asocia a abortos o pérdidas fetales con un OR 1.214 y con un IC al 95% (1.025-1.439). Es decir, que si se presenta AL+ existe 1.21

veces más riesgo de tener un aborto o pérdida fetal. el porcentaje de RN VIVOS de madres con AL + es significativamente inferior (72,2%) que en madres con AL- (87,7%) con una p 0.025. (gráfico 1)

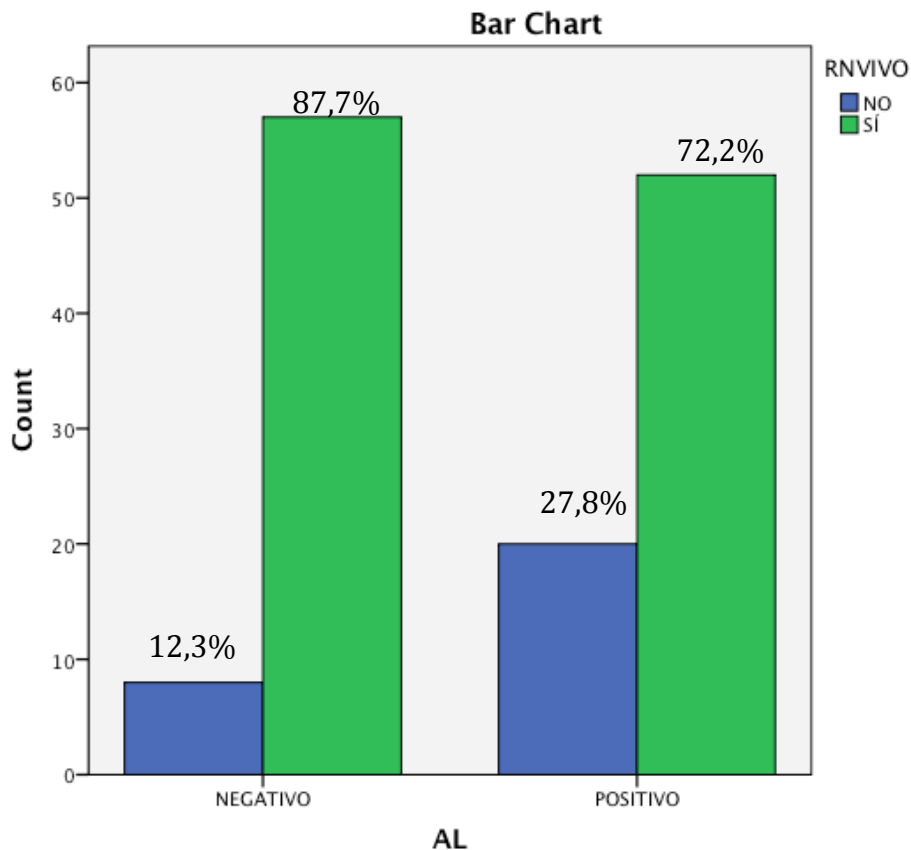


Gráfico 1 Porcentaje de recién nacidos vivos (RNVIVO) de madres con AL- vs AL+.

Respecto a la influencia sobre esta variable del anticuerpo anticardiolipina IgM (IgMACL) el resultado es un porcentaje menor (69,4%) de RN Vivos de madres con IgMACL +, y una significación en el límite (p 0.060), presentan también con IgMACL+ 1,21 veces más riesgo de tener aborto o pérdida fetal; AAF2 hace referencia a la presencia de algún anticuerpo antifosfolípido positivo, y se ha visto que de manera global presentar alguno de estos anticuerpos (AAF+) es significativo (p 0.020), o lo que es lo mismo, hay 1,239 veces más riesgo de presentar aborto o pérdida fetal, disminuyendo el porcentaje (74,5%) de RN vivos, frente al 92,3% de RN vivos de madres AAF- . (gráfico 2)

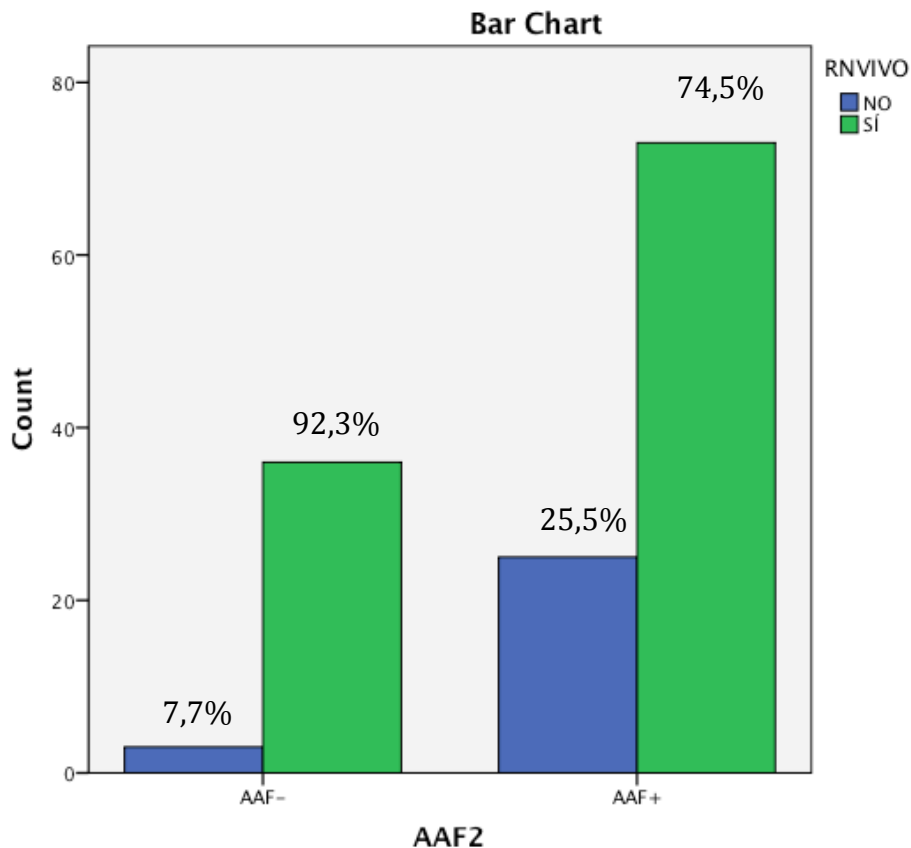


Gráfico 2 Porcentaje de recién nacidos vivos (RNVIVO) de madres con AAF- vs AAF+.

El anticuerpo anticardiolipina IgG (IgGACL) resulta significativo (p 0.023) para la variable evolución embarazo. Lo que significa que es más desfavorable, hay mayor porcentaje de complicaciones durante el embarazo (57,6% IgGACL+ vs 35,1% en IgGACL-).

La relación de Anticuerpos antinucleares (ANA) y brote post-parto en nuestras pacientes ha resultado ser muy significativa con una p de 0.001, lo que querría decir que la positividad a los anticuerpos antinucleares (ANA+), se asocia a la aparición de más brotes de su enfermedad tras el parto (21.2% en ANA+ vs 1.7% en ANA-).

El anticuerpo anti-nDNA, ha resultado también significativo en cuanto a:

-Evolución del embarazo desfavorable con una p 0.017, presentando más complicaciones (69,2% en n-DNA+ vs 35,1% en n-DNA-).

-Brote de la enfermedad (articular, cutáneo, hematológica, cardiorrespiratoria o neurológica) durante el embarazo con una p 0.049; siendo la asociación de brotes durante el embarazo de 38,5% en n-DNA+ vs 14,8% en n-DNA-.

-Brote post-parto: con una p 0.028 presentando un porcentaje mayor de brotes (30,8%) en nDNA+ frente al porcentaje de brotes en los casos de n-DNA- (7,5%) Coincide con ANA en brote post-parto y esto puede ser porque por lo general pacientes que presentan nDNA +, son ANA+, pero no todas las pacientes que tienen ANA+ tienen también nDNA +. (gráfico 3)

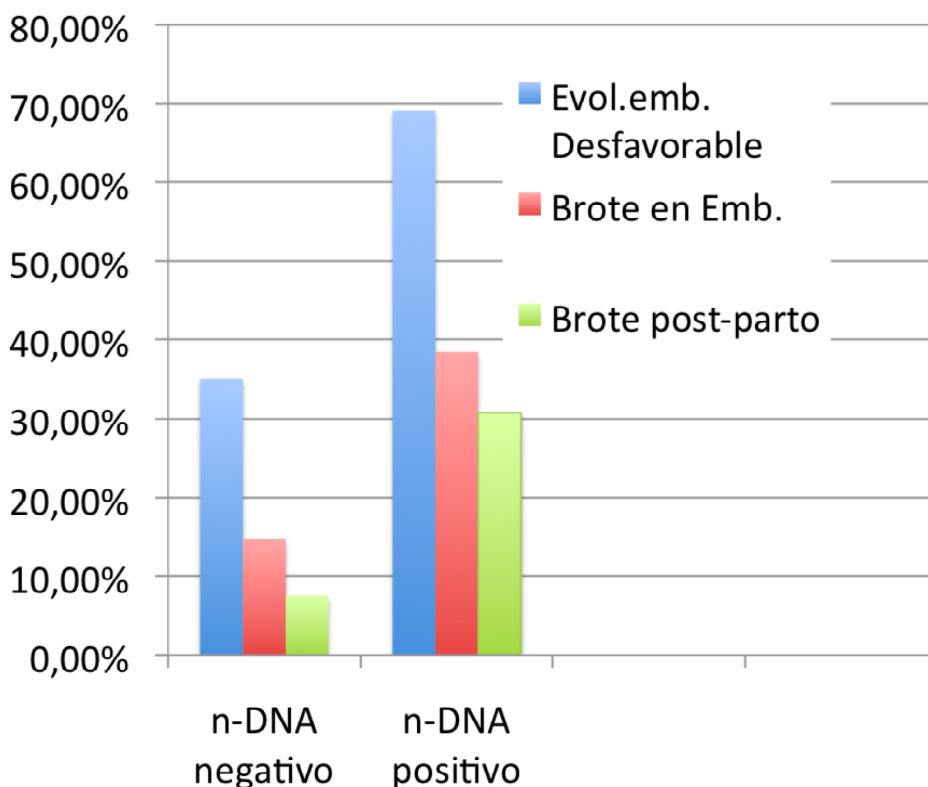


Gráfico 3 Porcentaje de complicaciones, brote en embarazo y brote post-parto asociado a n-DNA- vs n-DNA +.

El anticuerpo Ro, es uno de los anticuerpos que forma parte del grupo de los ENAs (Anticuerpos Extraíbles del Núcleo). Este anticuerpo en nuestro estudio se asocia significativamente (p 0.001) a Bloqueo Cardíaco Congénito (BCC) pero es un porcentaje pequeño de pacientes las que presentan Ro+ (N:20). Además con una significación en el límite (p 0.054) se observa que influye en la evolución del embarazo,

aumentando el porcentaje de complicaciones (61,1%) frente al porcentaje de complicaciones en pacientes Ro – (37%). (gráfico 4)

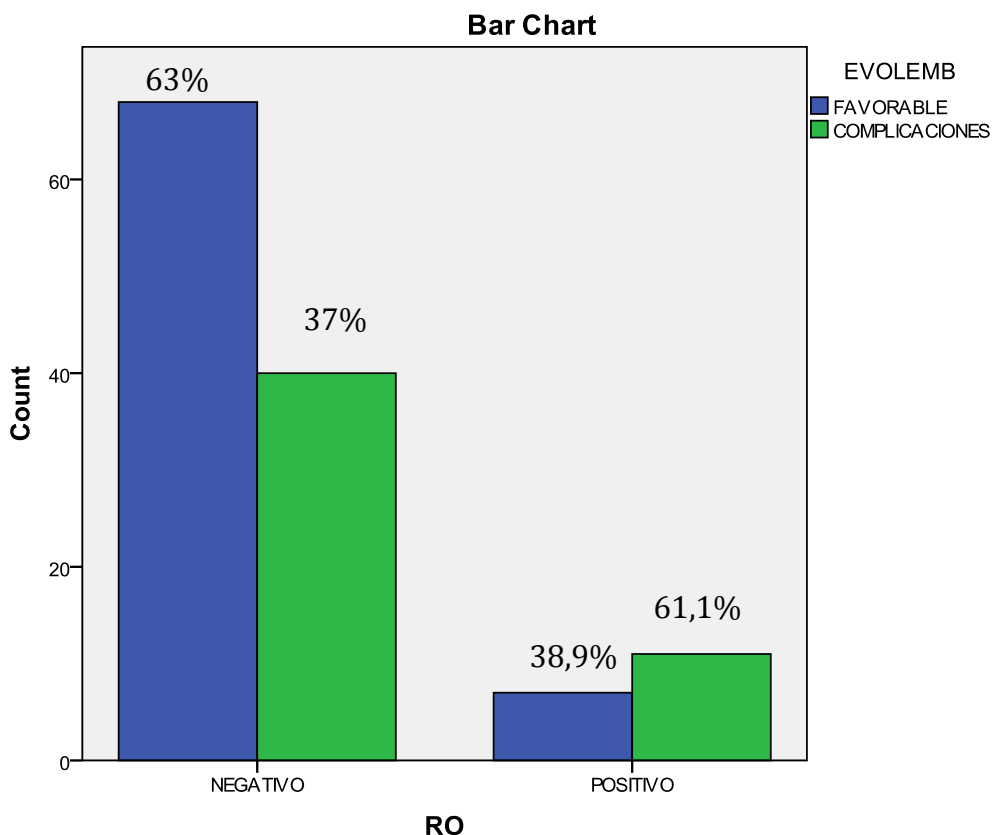


Gráfico 4 Porcentaje de complicaciones según asociación a anticuerpo Ro+ vs Ro-.

El resto de anticuerpos (RNP, La, TPO, ACL IgG, anti β 2-Glicoproteína I IgM e IgG) no fueron significativos para ninguna de las variables resultado (RN vivo, Prematuridad, RNBP, Pre/eclampsia, Brote en embarazo, brote postemb. BCC, edad materna, peso al nacer, duración gestación, evolución emb.) Sí se ha observado que aumenta el porcentaje de dichas variables al asociarse a algunos de estos autoanticuerpos, aunque los resultados no sean significativos. Se produce un aumento en el retraso de crecimiento intraútero (RCIU) con IgGACL+ o IgG anti β 2-Glicoproteína I+ (27,3% frente a 9,7% de RCIU en los casos que no presentaban alguno de estos autoanticuerpos). Con IgG anti β 2-Glicoproteína I también se ha visto elevación del porcentaje de prematuridad y recién nacido de bajo peso.

DISCUSIÓN:

Con los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos decir que hay una serie de autoanticuerpos que influyen de manera significativa en el embarazo.

Destacan los anticuerpos antifosfolípidos, siendo quizás los de mayor importancia puesto que su presencia si no se actúa de manera adecuada puede acarrear la interrupción del embarazo. En nuestro estudio hemos visto que el anticoagulante lúpico presente en mujeres embarazadas presentaba mayor porcentaje de abortos de primer trimestre y pérdidas fetales, 27,8% en los positivos frente a 12,3% en el caso de anticoagulante lúpico negativo. Así mismo ocurría con Ac. Anticardiolípina IgM + (30,6% frente a 16%). Los anticuerpos antifosfolípidos han sido analizados en diferentes estudios al intentar buscar la causa de trombosis y abortos de repetición en mujeres jóvenes sin otras causas aparentemente.^{3,12} Esto ha llevado al estudio de los anticuerpos que están implicados en lo que se denomina Síndrome Antifosfolípido.^{7,8} El avance en el tratamiento con ácido acetil salicílico y heparina de bajo peso molecular ha supuesto un aumento en el porcentaje de embarazos que llegan a término.^{4,5} De hecho la evolución del embarazo y el porcentaje de recién nacidos vivos se ha visto aumentado desde que se administra dicho tratamiento antes (preconcepcional), durante el embarazo y post-parto.⁵ En nuestro estudio el porcentaje de recién nacidos vivos en mujeres con AL + fue de 72,2%, con ACL IgM+ de 69,4%, el porcentaje en el caso de presentar anticuerpos antifosfolípido en general AAF+ de 74,5%. En todos los casos fueron pacientes que recibieron al menos uno de los tratamiento (ácido acetil salicílico, heparina, o ambos).

En cuanto a los anticuerpos antinucleares (ANA) el resultado significativo en cuanto a su influencia en brote post-parto puede ser debido a que dichas pacientes que presentaban ANA+ y tuvieron brote tras el parto también presentaban otros anticuerpos positivos como Anti n-DNA y ac. Antifosfolípidos. Los anticuerpos antinucleares están presentes en múltiples enfermedades autoinmunes como Lupus, Esclerodermia, UCTD... Su interpretación puede tener un significado distinto según la edad y el sexo del paciente. La prevalencia de ANA aumenta con la edad: el 18% de las personas

mayores de 60 años pueden presentar títulos bajos sin que ello tenga ningún significado clínico.¹⁶

Los anticuerpos n-DNA son altamente específicos para Lupus eritematoso sistémico y se asocian a nefropatía lúpica. Además en diferentes estudios se ha visto que por si sólo ya es un marcador predictivo de malos resultados. En un estudio publicado en 2011⁶ se analizó a un grupo de pacientes gestantes con Lupus, el efecto del complemento bajo y presencia de anticuerpos Anti n-DNA, llegaron a la conclusión de que ambos son marcadores predictivos de malos resultados del embarazo en el segundo trimestre y que los riesgos eran mucho mayores en las mujeres en las que se combina estos marcadores con Lupus clínicamente activo.⁶ Nuestros resultados se pueden equiparar a los de otros estudios, se objetiva que este anticuerpo influye de manera significativa en la presencia de brote durante el embarazo y tras el parto. Además de presentar más complicaciones en la evolución del embarazo (OR: 0,606. [IC:0,389-0,944]).

El anticuerpo Ro se asocia al síndrome de Sjögren y es criterio de clasificación del mismo. En mujeres que presentan este anticuerpo positivo, si se quedan embarazadas, tienen riesgo de bloqueo cardíaco congénito (BCC) en el feto. Un estudio realizado en Suecia tuvo como objetivo valorar la influencia de otros factores maternos y fetales en el desarrollo del bloqueo cardíaco, debido a que la tasa de recurrencia es del 10-20% a pesar de la persistencia de los anticuerpos en la madre. Los resultados fueron significativos para la edad materna y el calendario estacional en el grupo de madres con anticuerpos Ro/La positivos.¹³ En nuestro estudio la edad media de las pacientes con Ac. Ro + fue de 34,27 años. Resultó significativo la influencia de Ro+ en el desarrollo de BCC con una p 0.001.

CONCLUSIONES:

Se observa una asociación de algunos autoanticuerpos (AL, IgM ACL, ANA, anti-DNA, anti-Ro) en los resultados gestacionales de pacientes con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido y la conectivopatía indiferenciada.

Las complicaciones obstétricas que se relacionaron con estos anticuerpos fueron fundamentalmente los abortos o pérdidas fetales (AL, IgM aCL), los brotes de enfermedad autoinmune en la gestación o en el puerperio (ANA, anti-DNA) y el bloqueo cardíaco congénito (anti-Ro).

Hacen falta estudios más amplios para evaluar las asociaciones de anticuerpos menos frecuentes en la población, complicaciones obstétricas menos frecuentes como la preeclampsia o eclampsia y la influencia de los distintos tratamientos sobre las mismas (AAS, HBPM, hidroxicloroquina, corticoides...).

Estas pacientes con enfermedades autoinmunes y autoanticuerpos relacionados precisan un seguimiento más estricto que mujeres sanas embarazadas y un control y tratamiento individualizado de las complicaciones médicas y obstétricas que puedan surgir. Se recomienda además un control del feto más estricto entre la 16-24 semana de gestación con la realización de Eco-doppler de arterias uterinas y ecocardiogramas fetales.

BIBLIOGRAFÍA:

1. P. Saar, W. Hermann and U. Müller-Ladner. *Connective tissue diseases and pregnancy*. Rheumatology 2006;45:iii30–iii32.
2. Font Franco, J. *Enfermedades autoinmunes sistémicas. Concepto*. Medicine. 2005;09:1941. - vol.09 núm 30.
3. Angela Tincani, M.D. Chiara Bazzani, M.D. Stefania Zingarelli, M.D. and Andrea Lojacono, M.D. *Lupus and the Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy and Obstetrics: Clinical Characteristics, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment*. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2008; vol. 34, núm 3.
4. Ronald H. W. M. Derksen, Munther A. Khamashta, and D. Ware Branch. *Management of the Obstetric Antiphospholipid Syndrome*. Arthritis & Rheumatism vol. 50, no. 4, april 2004, pp 1028–1039.
5. Bill Giannakopoulos and Steven A. Krilis. *How I treat the antiphospholipid syndrome*. Blood 2009 114: 2020-2030.
6. Megan E.B: Clowse, Laurence S. Magder, and Michelle Petri. *The Clinical Utility of Measuring Complement and Anti-dsDNA Antibodies During Pregnancy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. The Journal of Rheumatology 2011; 38:1012-16.
7. Guillermo Ruiz-Irastorza, Mark Crowther, Ware Branch, Munther A Khamashta. *Antiphospholipid syndrome*. Seminar. September 6, 2010 DOI:10.1016/S0140- 6736(10)60709-X.
8. Drs. Angel Correa P., Oscar Valderrama C., Raul Angel G., Jaime Sáez C., Ernesto Villablanca O. *Síndrome antifosfolípidos y embarazo*. Rev. chil. Obstet Ginecol 2002; 67(3):196-202.
9. Mecacci F, Pieralli A, Bianchi B, Paidas MJ. *The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome*. Semin Perinatol. 2007 Aug;31(4):223-6.
10. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DL, Denjoy I, Vauthier D, Sebbouh D, Fain O, Georgin-Lavialle S, Ghillani P, Musset L, Wechsler B, Duhaut P, Piette JC. *Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: a study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group*. Arthritis Rheum. 2004 Oct;50(10):3187-94.
11. Dra. Carmen Rodríguez. *El laboratorio clínico de inmunología en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes*. Cuadernos de autoinmunidad. Publicación oficial de la sociedad Andaluza de Enfermedades Autoinmunes. Enero 2012, año 5. N° 1.
12. Branch DW, Dudley Dj, Scott JR, Silver RM. *Antiphospholipid antibodies and fetal loss*. N Engl J Med 1992; 326:952-954.
13. Un Ambrosi, Salomonsson S , H Eliasson , Zeffer E , A Skog , Dzikaite V , G Bergman , Fernlund E, J Tingström , Theander E , A Rydberg , Skogh T , A Öhman, Lundström U, Mellander M, Winqvist S , M Forede, Ekbohm A, L Alfredsson, Kallberg H, T Olsson, Gadler F, A Jonzon, Kockum I, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. *Development of heart block in children of*

SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with maternal age and displays a season-of-birth pattern. Ann Rheum Dis 2012 Mar; 71 (3) :334-40. Epub 2011 Sep 27.

14. *Guías Clínicas de EAS de la SEMI; Lupus Eritematoso Sistémico, 2011.*
15. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. *International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS).* J Thromb Haemost. 2006 Feb;4(2):295-306.
16. P. Díez-Cascón González, J. Ortiz Molina, A. Pereira Rosalen, M. Ramos-Casals y A. Sisó Almirall. *Interpretación de las pruebas inmunológicas en atención primaria.* Jano 27 de Noviembre de 2009. N.º 1.754.
17. Sciascia S, Cosseddu D, Montaruli B, Kuzenko A, Bertero MT. *Risk Scale for the diagnosis of antiphospholipid syndrome.* Ann Rheum Dis. 2011 Aug;70(8):1517-8.