



FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Embarazo y lupus eritematoso sistémico

Pregnancy and systemic lupus erythematosus

Autor: Manuel de la Hera Madrazo

Director: Víctor Manuel Martínez Taboada

Codirector: Marcos López Hoyos

Santander, 12 de junio de 2019

Índice

Resumen	2
Introducción	3
Fundamento	8
Objetivos	9
Pacientes	11
Método	13
Resultados	15
Discusión	30
Conclusiones	36
Agradecimientos	38
Bibliografía	39
Apéndices	41

1. Resumen / Abstract

Resumen

Objetivo: Estudiar cómo influye el lupus eritematoso sistémico (LES) en el curso del embarazo, analizando si hay un aumento en el número de complicaciones obstétricas. Así como investigar cómo influye el embarazo en el LES, evaluando si hay un aumento de la actividad de la enfermedad.

Pacientes y método: Estudio de cohortes retrospectivo en el que se han seleccionado 37 mujeres (64 embarazos) seguidas en la consulta de Patología Gravídica Autoinmune del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Resultados: La edad media de las mujeres al embarazo ha sido de 31,2 años. El 85,9% de los embarazos han sido de mujeres caucásicas. El 17,2% de las mujeres tenían antecedentes de nefritis lúpica (NL). El 37,5% presentaron serología de síndrome antifosfolípido (SAF) positiva y el 23,4% Anti-Ro y/o Anti-La positivo. El 62,5% de los embarazos concluyeron con un recién nacido vivo, mientras que el 28,1% de los embarazos terminó en abortos espontáneos, y el 1,6% en muerte fetal. Se produjeron 17 (26,6%) brotes en el embarazo y 15 (23,4%) en el posparto. Mientras que el perfil serológico de los pacientes no se asoció de forma global con un peor resultado obstétrico, la presencia de NL y el tratamiento con corticoides, sí que tuvieron un impacto directo en el resultado de la gestación.

Conclusiones: Los resultados del presente trabajo muestran la situación actual de la atención a las pacientes con LES durante la gestación. Las mujeres no caucásicas constituyen una proporción significativa de nuestras pacientes y presentan con más frecuencia NL. La NL y el uso de corticoides desde el inicio del embarazo se asocian con un mayor número de complicaciones obstétricas. La correcta planificación del embarazo y su atención en unidades multidisciplinarias son clave para mejorar el pronóstico de la gestación en pacientes con LES.

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, embarazo, complicaciones obstétricas.

Abstract

Objective: To study how the Systemic Erythematosus Lupus (SLE) affects the pregnancy outcome, with special attention if there is an increased number of obstetrical complications. To investigate how the pregnancy affects the SLE, evaluating if there is an increase in SLE activity.

Patients and method: Retrospective study of 37 women (64 pregnancies) followed at Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

Results: The mean age at the moment of conception was 31.2 years. 85.9% were Caucasians. 17.2% had a previous history of lupus nephritis (LN). 37.5% had positive antiphospholipid antibodies and 23.4% presented positive Anti-Ro and/or Anti-La. 62.5% of the pregnancies ended up in a new born baby, 28.1% in spontaneous abortion, and 1.6% in fetal death. In 17 (26.6%) pregnancies a SLE flare was detected during pregnancy and in 15 (23.4%) during the postpartum period. The clinical and serological profile was not globally associated with a poor obstetric result. However, the existence of LN and the use of steroids from the beginning of the pregnancy were indeed associated with more obstetric complications.

Conclusions: The results of the present work show the current situation of care for patients with SLE during pregnancy. Non-Caucasian women constitute a significant proportion of our patients and present NL more frequently. NL and the use of corticosteroids since the beginning of pregnancy are associated with a greater number of obstetric complications. A proper pregnancy planning and the follow-up in a multidisciplinary specialized unit are key to improve the prognosis of the pregnancy in SLE patients.

Key words: Systemic lupus erythematosus, pregnancy, obstetric complications

2. Introducción

2.1 Concepto LES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune de etiología desconocida. El LES se caracteriza por el desarrollo de anticuerpos antinucleares (ANAs) que van dirigidos contra las células del propio organismo. Los ANAs más específicos del LES son los anticuerpos anti-DNA de doble cadena, y, cuando aparecen, son un dato serológico de interés que apoya el diagnóstico de la enfermedad.¹

Existe una enorme variabilidad clínica interindividual, tanto en gravedad como en signos y síntomas. El espectro clínico puede variar desde manifestaciones leves como la afectación articular o cutánea hasta manifestaciones graves como el desarrollo de alteraciones neurológicas o renales irreversibles que pueden comprometer la vida del enfermo. El amplio espectro clínico, el solapamiento de los síntomas con otras enfermedades, el hecho de que no existan manifestaciones patognomónicas ni pruebas diagnósticas definitivas, hacen de esta enfermedad un reto diagnóstico para el médico.

La etiopatogenia del LES es desconocida a día de hoy, aunque probablemente sea de origen multifactorial. Se han descrito distintos factores que juegan un papel relevante en el desarrollo de la enfermedad como son los factores genéticos, inmunológicos, hormonales y ambientales.

2.2 Epidemiología

De acuerdo con la Sociedad Española de Reumatología en España el LES tiene una prevalencia de 10 casos por cada 100.000 habitantes (fuente: estudio EPISER²), y los casos nuevos que aparecen son algo menos de 5 por cada 100.000.

La distribución del LES no es igual en todos los grupos ya que existen diferencias en función de la raza y, sobre todo, del sexo y la edad, que es lo que interesa resaltar en este trabajo. El LES es más frecuente en el sexo femenino que en el masculino³. No está claro si el hecho de que sea más frecuente en mujeres que en varones se debe a causas genéticas (factores genéticos o epigenéticos relacionados con el cromosoma X) o a causas hormonales. Otro dato de gran interés, que, además, apoyaría la segunda teoría, es que la edad de comienzo de la enfermedad coincide en un alto porcentaje de los casos con la edad fértil de la mujer, desde los 15 a los 45 años.⁴ Es por esto por lo que es importante conocer cómo influye el embarazo sobre el LES y viceversa, ya que, en la mayoría de las pacientes con LES, su enfermedad va a coincidir con la época reproductiva.

2.3 Qué dicen los estudios

Existen múltiples estudios que buscan establecer la influencia que ejerce el LES sobre el embarazo y viceversa. Sin embargo, es necesario resaltar que la mayoría de ellos se tratan de estudios internacionales⁵ (**Tabla 1**). Tras realizar una búsqueda en *Pubmed*

introduciendo los siguientes parámetros [Systemic lupus erythematosus] and [pregnancy] and [Spain], se han encontrado únicamente 2 estudios realizados a nivel nacional, además, con un número de pacientes y embarazos no muy elevado y realizados a finales del siglo pasado. (**Tabla 2**).

A pesar de que haya más estudios internacionales que españoles, y, que los estudios más recientes resultan ser extranjeros, son, probablemente, los trabajos realizados en España, los que entrañen mayor interés para el presente trabajo. Esto se debe a que, las condiciones culturales, ambientales o socioeconómicas de los estudios realizados en España son similares a las que presentan nuestra cohorte de mujeres.

A continuación, se recogen, de manera general, las conclusiones que han alcanzado los distintos estudios, tanto internacionales (**Tabla 1**) como nacionales (**Tabla 2**), del efecto del embarazo sobre el LES y del efecto del LES sobre el embarazo.

Tabla 1: Estudios internacionales sobre el LES y embarazo. Modificada de Stojan G et al (2012).

Estudio (año)	Nº E	Nº (%) RN vivos	Nº (%) IVE	Nº (%) abortos espontáneos	Nº (%) muertes fetales	Nº (%) total embarazos perdidos
<i>Mintz et al (1987)</i>	102	80 (78%)	0	17 (17%)	5	22 (22%)
<i>Huong et al (1997)</i>	62	51 (77%)	2 (3%)	10 (16%)	2 (3%)	12 (19%)
<i>Lima et al (1995)</i>	108	89 (82%)	2 (2%)	7 (7%)	10 (9%)	19 (18%)
<i>Georgiou et al. (2000)</i>	59	36 (61%)	3 (5%)	9 (15%)	1 (2%)	13 (22%)
<i>Clowse et al (2006)</i>	267	229 (86%)	NA	19 (7%)	19 (7%)	27 (14%)
<i>Al Arfaj et al (2010)</i>	383	269 (70,2%)	NA	94 (25%)	20 (5%)	115 (30%)
<i>Gladman et al (2011)</i>	193	114 (59%)	31 (16%)	42 (21%)	3 (2%)	79 (41%)
<i>Ko et al (2011)</i>	183	152 (83%)	NA	17 (9%)	12 (7%)	29 (16%)
<i>Liu et al (2012)</i>	111	83 (75%)	23 (20%)	2 (2%)	8 (9%)	10 (11%)
Nº E: Número de embarazos, Nº RN vivos: Número de recién nacidos vivos, Nº IVE: número de interrupciones voluntarias del embarazo NA: No aplicable.						

Los dos estudios españoles (**Tabla 2**), a los cuáles vamos a referirnos, son el estudio de Carmona *et al*¹⁰ publicado en 1999 con 46 mujeres y 60 embarazos y el estudio de Cortés-Hernández *et al*¹¹ publicado en 2002 con 60 mujeres y 103 embarazos. El estudio de Cortés-Hernández *et al*¹¹ a pesar de haberse publicado en 2002, la cohorte fue seleccionada hasta 1999.

Tabla 2: Estudios nacionales sobre el LES y embarazo.

Estudio (año)	Nº E (Nº m)	Tipo estudio	Definición de brote	% mujeres que han sufrido brote/s	Efecto sobre el embarazo
Carmona <i>et al</i> (1999)	60 (46)	Prospectivo	Escala LAI	27 %	Los 7 abortos que hubo en la muestra no se incluyen en el estudio ya que ocurrieron antes de la semana 20 ó fueron provocados voluntariamente por la mujer.
Cortés-Hernández <i>et al</i> (2002)	103 (60)	Prospectivo	Escala SLEDAI	33 %	Diferencias estadísticamente no significativas en la ratio de prematuridad y CIR entre embarazos LES y no LES.
Nº E: Número de embarazos, Nº m: número de mujeres, LAI (Lupus activity index), SLEDAI (Systemic lupus erythematosus disease activity index), CIR: Crecimiento intrauterino retardado, LES: lupus eritematoso sistémico.					

2.4 Efecto del embarazo sobre el LES³

No existen consenso entre los expertos a la hora de determinar cómo influye el embarazo en el curso del LES.

Aunque las opiniones difieren, la mayoría de los estudios han observado que el riesgo de que aparezca un brote lúpico durante el embarazo está aumentado. El porcentaje de mujeres con un brote de la enfermedad durante el embarazo varía entre el 25-65% de unos estudios a otros. Estas discrepancias se deben fundamentalmente a tres aspectos:

- En primer lugar, los resultados de los estudios más antiguos no son del todo comparables, ya que el abordaje del embarazo en una mujer con LES podía diferir significativamente de un facultativo a otro. En algunas series de pacientes, el uso profiláctico de corticoides de forma rutinaria durante el embarazo podría no prevenir la aparición de brotes, en cambio, sí podría tener efectos tóxicos sobre la mujer. La retirada de la hidroxiclороquina (HCQ) durante el embarazo era algo común en algunos centros médicos y conllevaba un aumento del riesgo de reactivaciones.⁶
- En segundo lugar, las escalas que se utilizan habitualmente para medir el nivel de actividad de la enfermedad no están validadas en el embarazo donde ocurren de manera fisiológica una serie de cambios que se solapan con cambios propios de la enfermedad.

A principios de siglo se desarrollaron escalas como SLEPDAI, LAI-P o m-SLAM que están adaptadas al embarazo. De estas, la única que está oficialmente validada es la escala LAI-P. Una característica interesante de LAI-P frente a SLEPDAI es que, reduce el número de falsos positivos, es decir, mujeres que se las etiquetaba de LES cuando en realidad sus manifestaciones se deben al SAF, pero es una escala poco intuitiva.⁶

- En tercer lugar, al no existir una terminología unánime, el concepto de lo que es un brote lúpico puede diferir de un estudio a otro, no siendo comparables los resultados.

Lo que sí parecen concluir los estudios es que la mayoría de los brotes son leves-moderados en gravedad y que afectan, predominantemente, a nivel cutáneo, musculoesquelético, hematológico y renal.

Parece que existen algunos factores predictores de la aparición de brote lúpico, incluyendo la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción, la existencia o no de NL previa, y el abandono de la toma continuada de medicación importante como la HCQ. Las mujeres con enfermedad activa en el momento de la concepción tienen mayor probabilidad de sufrir un brote durante el embarazo⁷, es por esto por lo que las consultas de programación del embarazo cobran tanta importancia en estas mujeres. En estas consultas se valorará de forma minuciosa a cada paciente para que la concepción se produzca en el momento de menor riesgo.

2.5 Efecto del LES sobre el embarazo³

Los estudios más recientes internacionales, parecen coincidir en que existe un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, parto y posparto inmediato en las mujeres con LES que en las embarazadas sanas. Se ha observado un aumento en el número de abortos espontáneos, muerte fetal, preeclampsia, eclampsia, partos prematuros, crecimiento intrauterino retardado (CIR), sufrimiento fetal o cesáreas.⁸

No ocurre lo mismo con los estudios nacionales (**Tabla 2**).⁹ En el estudio de Carmona¹⁰, los embarazos que no progresan más allá de la semana 20 quedan descartados, por lo que, de los 60 embarazos al inicio del estudio, 3 de ellos se descartan ya que se produce el aborto en el primer trimestre (con serología SAF negativa) sin que se registre actividad de la enfermedad. Otras 4 mujeres decidieron terminar voluntariamente con el embarazo. De los 53 embarazos restantes, únicamente se realiza un estudio estadístico comparando el resultado del embarazo entre mujeres con NL y sin ella. Concluye que las mujeres con NL tienen más riesgo de sufrir hipertensión arterial (HTA) durante el embarazo que las mujeres sin NL ($p<0,01$) y que las mujeres con NL tienen una edad gestacional media al parto menor que las que no tienen NL ($p=0,04$). En cambio, en su estudio, no es estadísticamente significativo que las mujeres con NL tengan un mayor riesgo de bajo peso fetal al nacer, parto prematuro ni muerte perinatal.¹⁰

El estudio de Cortés-Hernández¹¹ recoge los eventos adversos obstétricos (abortos, prematuridad, CIR) en mujeres embarazadas con LES y lleva a cabo un análisis estadístico, para buscar los factores de riesgo que se asocian con un mayor número de complicaciones. Así, concluye que existe un riesgo aumentado de forma

estadísticamente significativa, de sufrir un aborto cuando existe hipoclorpementemia, HTA en el momento de la concepción o positividad para los anticuerpos anti-beta2glicoproteína I (AB2GPI). En cuanto a prematuridad y/o CIR, los únicos dos factores a los que encuentra asociado un riesgo estadísticamente mayor son los anticuerpos (aCL) y la HTA durante el embarazo.¹¹

3. Fundamento

El objeto de estudio elegido en el presente trabajo de fin de grado ha surgido motivado por las siguientes razones:

1. Existen pocos estudios que evalúen el impacto del LES en el embarazo a nivel nacional.
2. Los estudios nacionales que existen no son recientes y no poseen un número elevado de mujeres ni de embarazos.
3. Dichos estudios no han conseguido llegar a una conclusión firme sobre cómo influye el embarazo en el curso del LES.
4. En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), existe una consulta multidisciplinar para la atención del embarazo en mujeres con patología autoinmune. En esta consulta se ofrece consejo médico para las mujeres con deseo genésico y una monitorización estrecha durante el embarazo y el puerperio.

4. Objetivos

4.1 Objetivo 1:

Estudiar cómo influye el LES en el devenir del embarazo, prestando especial interés a la incidencia de complicaciones obstétricas. (**Tabla 3**).

Tabla 3. Variables estudiadas para la consecución del objetivo primario 1.

Resultado obstétrico adverso (APO)
Aborto espontáneo
Interrupción voluntaria del embarazo (IVE)
Muerte fetal
Preeclampsia
CIR
Prematuridad (< 37 semanas de gestación)
Inducción del parto
Cesárea
Parto distócico
Edad gestacional (semanas)
Peso medio del RN
Recién nacido de bajo peso (< 2500 gr)
APGAR
ph

CIR (Crecimiento intrauterino retardado), RN: Recién nacido

4.2 Objetivo 2:

Estudiar la influencia que ejerce el embarazo, en el curso del LES. (**Tabla 4**).

Tabla 4. Variables estudiadas para la consecución del objetivo primario 2

Nivel de actividad mediante escala SLEDAI/SLEPDAI
Brote de LES en el embarazo
Brote de LES en el posparto
Nefritis lúpica
Datos serológicos (AntiDNA +, C bajo)
Tratamiento médico (HCQ, corticoides, AZA, AAS, HBPM)

Escala SLEPDAI (Systemic lupus erythematosus pregnancy disease activity index), LES (Lupus eritematoso sistémico), C: Complemento, HCQ: Hidroxicloroquina, AZA: Azatriopina, AAS: ácido acetil salicílico, HBPM: Heparina de bajo peso molecular.

5. Pacientes

Para la realización del presente trabajo de fin de grado se han revisado los diagnósticos de 520 mujeres que han sido atendidas en la Unidad de Patología Gravídica Autoinmune del HUMV de Santander (Cantabria, España).

En este estudio se decidió de manera conjunta, entre directores y alumno, limitar el estudio a las mujeres con LES. Tras la revisión de las historias clínicas de dichas pacientes se encontró la siguiente distribución (**Figura 1**) de las mujeres en función de su enfermedad. De las 520 mujeres, hay 48 con diagnóstico de LES. Además, hay 6 mujeres diagnosticadas de conectivopatía de tipo indiferenciado (CTI). Se ha revisado su historia clínica y 2 de ellas cumplen criterios de clasificación del LES por lo que se han incluido en el estudio. De esas 48 mujeres con LES seguidas en patología gravídica, 37 de ellas han sido incluidas en el estudio. Por lo tanto, la cohorte está compuesta finalmente por 37 mujeres y un total de 64 embarazos. De dos de ellas no hay datos del resultado del parto porque aún no se había producido en el momento de la realización del análisis final del estudio.

Figura 1: Clasificación de las mujeres según su diagnóstico.



El LES tiene una gran variabilidad clínica. Como ya se ha comentado en el apartado de “Concepto del LES”, se trata de una enfermedad multisistémica compleja. La gravedad es también muy variable entre un paciente y otro, manifestándose en algunas personas como brotes únicos que responden bien a un tratamiento conservador, y, otros que no son controlables ni con fármacos considerados de 2ª o 3ª línea terapéutica. Además, no existe ningún dato patognomónico de LES, por lo que, su diagnóstico puede resultar un gran desafío para el clínico.

Por todo esto, en el año 1997, se decide desarrollar los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) (**Apéndice I**) y posteriormente se modifican por un grupo de expertos en la materia en el 2012, surgiendo los criterios SLICC (**Apéndice II**). Ambos tienen el objetivo de intentar facilitar la correcta clasificación y evitar posibles errores, así como la homogeneización de la población a estudio.¹² Estos criterios tienen interés en el ámbito de la investigación, pero debido a que son imperfectos, por sus limitaciones en la sensibilidad y especificidad, su uso en la práctica clínica queda muchas veces desplazado de la finalidad con la que inicialmente se diseñaron, utilizándose para comprobar si el paciente tiene una serie de síntomas, o no, más que para alcanzar el diagnóstico de LES en aquellos pacientes en los que el médico pueda tener dudas.¹²

A pesar de la existencia de los criterios ACR y SLICC, la prueba diagnóstica *Gold Standard* de LES, es un especialista con experiencia que sea capaz de recabar de manera meticulosa todos los signos y síntomas que presente la paciente, dándoles la importancia adecuada, apoyándose en pruebas serológicas y habiendo descartado previamente otras enfermedades autoinmunes.

En 1997 el ACR (**Apéndice I**) diseñó una serie de ítems relacionados con la enfermedad de LES. Si cumplía al menos 4 de esos criterios se clasificaba como LES. Una de las mayores limitaciones de los criterios ACR de 1997 es que un paciente con biopsia confirmada de NL podía no ser catalogado de LES al no cumplir al menos 4 ítems. Se podían duplicar manifestaciones cutáneas altamente sugestivas de lupus como rash malar y fotosensibilidad, en cambio, otras manifestaciones cutáneas no estaban recogidas como rash policíclico o maculopapular. Tampoco recoge muchas de las manifestaciones neurológicas como la mielitis, ni información serológica importante como los niveles de complemento.

En 2012 un grupo de expertos en LES, el Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), propone una revisión y desarrolla unos nuevos criterios de clasificación. Estos criterios fueron validados gracias a un estudio en el que participaron 690 pacientes con LES u otras enfermedades autoinmunes. En esta valoración inicial se concluye que los nuevos criterios SLICC tienen una mayor sensibilidad, 97% vs 83%, pero menor especificidad, 84% vs 96%, que los criterios ACR. (**Apéndice II**). Sin embargo, a pesar de su mayor sensibilidad los criterios SLICC pueden acompañarse de un retraso diagnóstico en un número significativo de pacientes, y algunos pueden quedar incluso sin diagnosticar.¹³

6. Método

En el presente trabajo, aprobado por el Comité de Ética e Investigación de Cantabria (CEIC), se realiza un estudio de cohortes retrospectivo. La información ha sido obtenida a partir de la historia clínica electrónica, y ha sido recogida en una base de datos, diseñada y conformada específicamente para este trabajo. La información de los embarazos de las mujeres con LES ha sido recogida en hojas de recogida de datos anónimas, previamente diseñadas. Se han estudiado a las mujeres, siempre que ha sido posible, en distintos momentos; consulta preconcepcional, durante el embarazo en los meses 0, 3, 6 y 9 y en el posparto hasta pasados 6 meses.

Previo a cada embarazo, en las llamadas consultas preconcepcionales, se ha empleado la escala SLEDAI (**Apéndice IV**) y el índice de cronicidad (IC) del formulario SLICC/ACR/DI (**Apéndice V**). Con la primera escala, se valora el nivel de actividad en el momento, o los 10 días previos. Con el IC se conoce el daño orgánico irreversible que ha provocado el LES en cada mujer.

Durante el embarazo, debido a los cambios que se detallan en este apartado posteriormente, se emplea la escala SLEPDAI para monitorizar el nivel de actividad del LES.

A partir de las fichas de recogida de datos, se confeccionó una base de datos para realizar el análisis estadístico. Dicho análisis se llevó a cabo utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). En el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias, porcentajes, medias, y, como medida de dispersión, la desviación típica o estándar. En cuanto al análisis inferencial, en el análisis univariante se aplicó el test de Chi cuadrado (χ^2) para comparar dos variables cualitativas, la prueba de *t* de Student o U de Mann Whitney para compara dos variables cuantitativas. Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$. Se efectuó un análisis multivariante de regresión logística según los métodos “enter” y “hacia atrás condicional” y siguiendo el criterio de selección propuesto por Sander Greenland ¹⁴, en el que se seleccionan las variables con un nivel de significación inferior a 0,30 para el análisis de regresión logística; además se consideró la relevancia clínica de las variables, independientemente de su significación estadística en este proceso de selección de variables.

5.1 Consecución del objetivo 1.

Para la consecución del objetivo 1 se han revisado una serie de variables (**Tabla 3**):

La interrupción espontánea del embarazo cuando ocurre antes de la semana 20 es un aborto espontáneo, mientras que si ocurre por encima de la semana 20 se trata de una muerte fetal. Cuando la interrupción del embarazo ocurre de forma intencionada se trata de una interrupción voluntaria del embarazo (IVE).

La preeclampsia se define de acuerdo con la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) como aparición de hipertensión después de la semana 20 de embarazo, asociado a proteinuria.¹⁹

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) se define como: (i) la presencia de un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3; o (ii) la presencia de PFE entre los percentiles 3 y 10 con alteración del doppler, según el hospital Clinic de Barcelona.²⁰

La variable parto distócico recoge cualquiera de los siguientes supuestos; cesárea, rotura prematura de membranas, parto instrumentado o distocia de hombros.

La variable de resultado obstétrico adverso (APO), *adverse pregnancy outcome*, aúna de manera conjunta la existencia de cualquiera de las siguientes variables; aborto espontáneo, muerte fetal, preeclampsia, CIR, parto prematuro y recién nacido de bajo peso.

5.2 Consecución del objetivo 2.

Para la consecución del objetivo 2 se han revisado una serie de variables (**Tabla 4**)

Reconocer la aparición de un brote de LES puede ser complicado durante el embarazo y posparto y no hay consenso a nivel internacional a la hora de determinar cuándo se considera brote. En el presente trabajo se considera que hay un brote de LES cuando hay un aumento del nivel de la actividad (según la escala SLEPDAI) >4 puntos o cuando se ha considerado necesario, por parte del facultativo a cargo, un aumento de la medicación para control de la enfermedad.

Para monitorizar los niveles de actividad en la consulta preconcepcional se emplea la escala SLEDAI, en cambio, durante embarazo y posparto, se ha empleado en este trabajo la escala SLEPDAI (**Apéndice IX**). La cuál, a pesar de no haber sido oficialmente validada, está adaptada al embarazo, para evitar considerar brote a alteraciones fisiológicas.

7. Resultados

7.1 Características cohorte global:

La cohorte seleccionada en el presente trabajo está constituida por 37 mujeres diagnosticadas de LES que han tenido un total de 64 embarazos.

Los datos demográficos y los factores de riesgo cardiovascular se recogen en la **Tabla 5**. La edad media de las mujeres al quedarse embarazadas ha sido de $31,23 \pm 9,02$ años. De los 64 embarazos, 55 pertenecen a mujeres caucásicas y 9 a mujeres no caucásicas (1 de ellas asiática y 8 sudamericanas).

Tabla 5: Datos demográficos y factores de riesgo cardiovascular

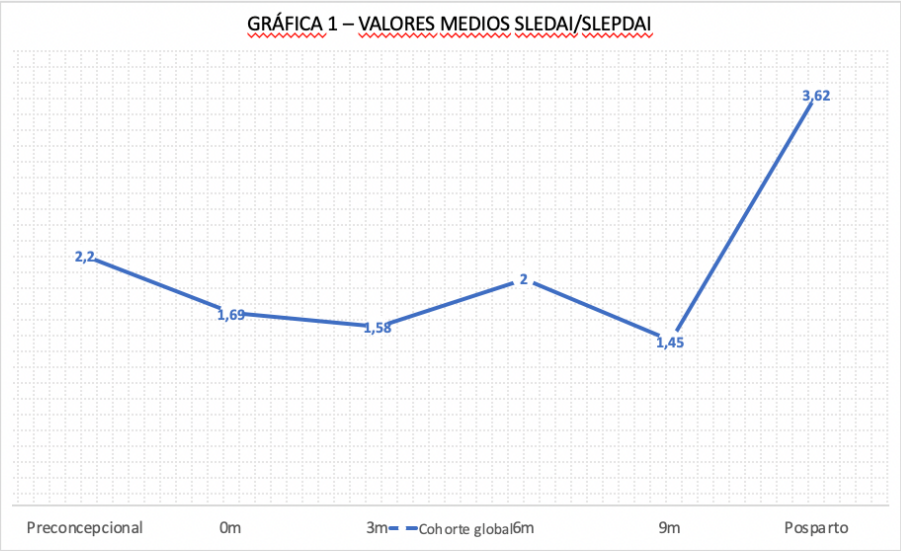
	Cohorte global	
	media	DE
Edad diagnóstico	25,21	9,021
Edad embarazo (FUR)	31,23	5,11
	n	%
Raza		
Caucásica	55	85,9
No caucásica	9	14,1
Concepción		
Natural	60	93,8
Asistida	4	6,3
Factores de riesgo cardiovascular		
Obesidad	4	6,3
Tabaquismo	24	37,5
DM	1	1,6
HTA	3	9,7
DLP	1	1,6
DE: Desviación estándar, FUR: Fecha última regla, DM: diabetes mellitus, HTA: Hipertensión arterial, DLP: Dislipemia		

El perfil clínico-serológico de la cohorte global se recoge en la **Tabla 6**. El 17,2 % de las mujeres habían padecido NL. Se les calculó el IC de SLICC ¹⁷, el cuál evalúa lesiones orgánicas crónicas-irreversibles causadas por el LES. A menor número de puntos, menor afectación y viceversa. En nuestra cohorte había 40 embarazos con 0 puntos (74,1 %) y 14 con ≥ 1 puntos (25,9 %). No había ninguna mujer con más de 2 puntos. En 24 (37,5 %) embarazos existía serología SAF positiva, y en 15 (23,4%) los anticuerpos anti-Ro y/o anticuerpos anti-La fueron positivos. Debido a su posible transcendencia en la evolución del embarazo, estos cuatro perfiles clínico-serológicos fueron analizados de forma independiente.

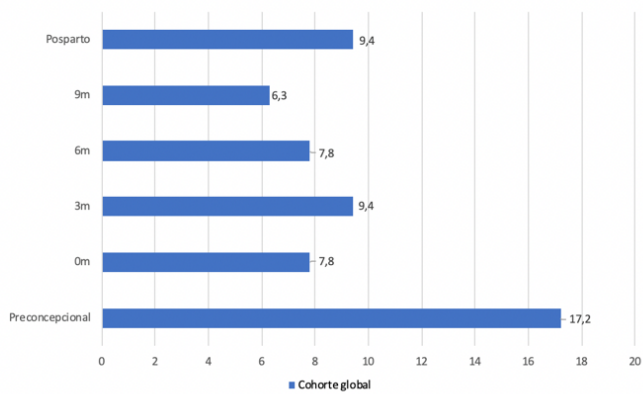
Tabla 6: Perfil clínico-serológico

	Cohorte global	
	n	%
Nefritis lúpica	11	17,2
IC		
0 puntos	40	74,1
≥ 1 punto	14	25,9
Serología SAF	24	37,5
Anti Ro y/o La	15	23,4
<i>IC: Índice de cronicidad de SLICC, SAF: Síndrome antifosfolípido</i>		

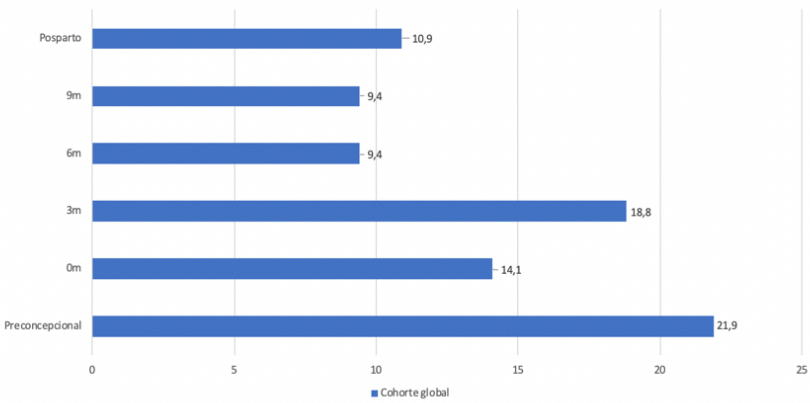
En la **Gráfica 1** se recogen los valores medios de las escalas de actividad del LES durante el embarazo. En la **Gráfica 2** el porcentaje de embarazos sobre el total que tienen antiDNA+, en los distintos momentos del embarazo. En la **Gráfica 3** el porcentaje de embarazos sobre el total que tiene los valores del complemento bajo en los distintos momentos del embarazo.



Gráfica 2 – AntiDNA +



Gráfica 3 – Complemento bajo



Globalmente, nuestra cohorte de pacientes con LES presentó un grado muy bajo de actividad tanto al momento de la consulta preconcepcional, como durante todo el embarazo. Se produjo un discreto aumento de la actividad en el posparto, pero siempre dentro de los valores considerados como remisión de la enfermedad (<4 puntos). De la misma forma, se correlacionó con una baja actividad serológica en general, con porcentajes bajos de AntiDNA+ y de complemento bajo (por debajo del rango de referencia). Dado que solo 3 de los embarazos presentaron niveles elevados de actividad al inicio del embarazo, no se pudo analizar el impacto de la enfermedad activa en el desarrollo del embarazo.

En la **Tabla 7** se recoge de forma detallada el resultado de los 64 embarazos y las características generales de los recién nacidos. Se han registrado de forma general, 26 APO (40,6%). Únicamente ha habido un caso de preeclampsia (1,6%). El 62,5% de los embarazos han finalizado con recién nacido vivo.

Tabla 7: Resultados embarazo

	Cohorte global	
	n	%
Aborto espontáneo	18	28,1
IVE	2	3,1
Muerte fetal	1	1,6
Preeclampsia	1	1,6
CIR	2	3,1
Parto pretérmino	6	9,4
Inducción parto	11	17,2
Cesárea	14	21,9
Nº partos distócicos	20	31,3
APO	26	40,6
RN vivo	40	62,5
	media	DE
Edad gestacional	37,78	1,89
Peso medio RN	2860	537
APGAR		
APGAR 1	8,37	1,88
APGAR 2	9	1,56
pH	7,23	0,1
IVE: Interrupción voluntaria del embarazo, RN vivo: Recién nacido vivo, APO: Adverse pregnancy outcome, CIR: Crecimiento intrauterino retardado, DE: Desviación estándar.		

En la cohorte global se registraron 17 brotes de LES durante el embarazo (26,6% de los embarazos) y 15 en el posparto (23,4%) (**Tabla 8**).

Tabla 8: Brote embarazo y posparto

	Cohorte global	
	n	%
Brote embarazo	17	26,6
Brote posparto	15	23,4

Durante el curso del embarazo se consideró por parte del clínico a cargo de la paciente, administrar corticoides en 25 de los embarazos (39,1%), antipalúdicos en 41 embarazos (64,1%), azatriopina en 11 (17,2%), dosis antiagregantes de ácido acetil salicílico (AAS) en 45 (70,3%) y heparina de bajo peso molecular en 14 (21,9%) (**Tabla 9**).

Tabla 9: Necesidad de tratamiento en cualquier momento del embarazo

	Cohorte global	
	n	%
Corticoides	25	39,1
HCQ	41	64,1
AZA	11	17,2
AAS	45	70,3
HBPM	14	21,9
<i>HCQ: Hidroxicloroquina, AZA: Azatriopina, HBPM: Heparina de bajo peso molecular.</i>		

7.2 Análisis por subgrupos clínico-serológicos:

Dentro de esta cohorte global se han creado distintos subgrupos en base a determinadas variables clínico-serológicas que hemos considerado que pueden entrañar interés por su posible impacto en la evolución del embarazo y de la actividad del LES. Estos subgrupos son:

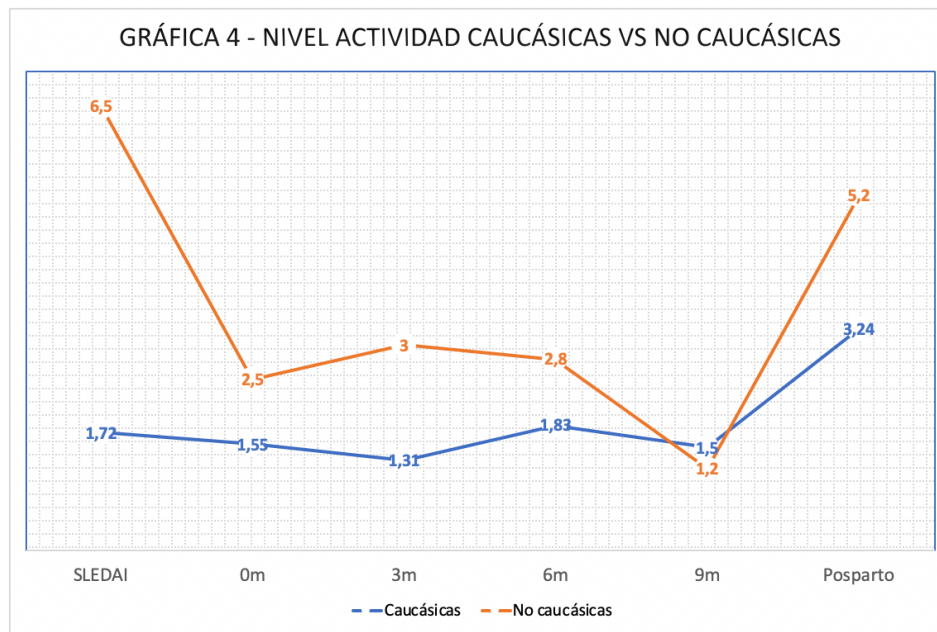
- Caucásicas vs no caucásicas
- Nefritis lúpica vs no nefritis lúpica
- Índice de cronicidad de SLICC con 0 puntos vs ≥ 1 puntos
- Presencia Anti-Ro y/o La positivo vs Anti-Ro y/o La negativo
- Serología SAF positivo vs negativo
- Corticoides al inicio del embarazo vs negativo
- Azatriopina al inicio del embarazo vs negativo

7.3 Caucásicas vs no caucásicas

El 86% de las mujeres eran de origen caucásico. Había 9 mujeres no caucásicas, de las cuales, 1 era asiática y el resto de origen sudamericano. Las mujeres no caucásicas planifican menos su embarazo que las caucásicas ($p=0,002$). Las mujeres caucásicas se quedan embarazadas a una edad mayor que las mujeres no caucásicas ($33,05\pm 4,66$ vs $27,22\pm 5,14$, $p=0,004$). Las mujeres caucásicas tienen mayor prevalencia de tabaquismo que las mujeres no caucásicas (41,8% vs 11,1%, $p=0,08$), en cambio, tienen menos dislipemia (0% vs 11,1%, $p=0,01$).

Las mujeres no caucásicas tienen una prevalencia mayor de NL (55,6% vs 10,9%, $p=0,001$). Por el contrario, las mujeres caucásicas tienen con más frecuencia serología de SAF positiva (43,6% vs 0%, $p=0,01$).

Si observamos las gráficas comparativas de SLEDAI/SLEPDAI entre mujeres caucásicas y no caucásicas, vemos que las mujeres no caucásicas tienen, en general, mayor actividad lúpica que las caucásicas, en cambio, parece que en el momento que se produce la concepción, la actividad de la enfermedad en las no caucásicas tiende a normalizarse, aproximándose a las caucásicas. Después, en el posparto, la actividad de la enfermedad se eleva nuevamente (**Gráfica 4**).



Aunque no observamos diferencias en las principales complicaciones obstétricas, observamos que, los RN de las mujeres caucásicas tienen mejores valores medios en el APGAR en el primer minuto ($8,60 \pm 1,45$ vs $7,00 \pm 3,46$, $p=0,08$). De la misma forma los valores medios de pH son mejores en los RN de las caucásicas ($7,25 \pm 0,06$ vs $7,07 \pm 0,02$, $p=0,02$).

7.4 Nefritis lúpica vs no nefritis lúpica

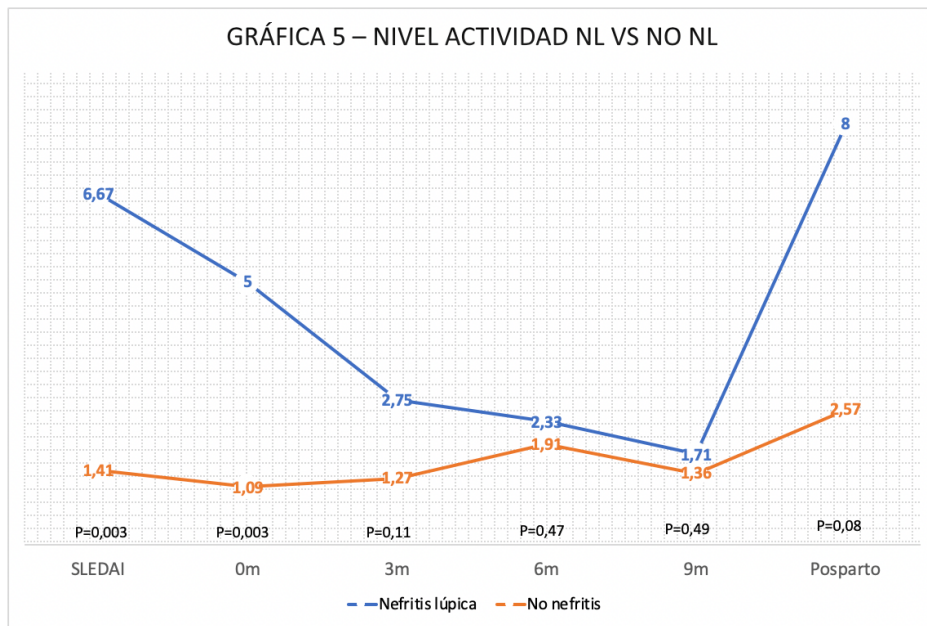
El 17,2% de los embarazos tenían NL. Las mujeres que tienen NL son más jóvenes al diagnóstico del LES que las que no tienen NL ($18,03 \pm 4,28$ vs $26,71 \pm 9,05$, $p=0,001$). Como se ha comentado previamente en el grupo de NL se constata que hay un mayor porcentaje de mujeres no caucásicas (45,5%, vs 7,5%, $p=0,01$). El grupo con NL tiene una menor prevalencia de tabaquismo (9,1% vs 43,4%, $p=0,03$), aunque tienen más HTA (18,2 vs 1,9%, $p=0,02$).

Se observa que el grado de afectación orgánica (IC ≥ 1 punto) es más frecuente en el grupo de pacientes con NL (54,5% vs 15,1%, $p=0,02$).

Las mujeres con NL tienen una mayor tendencia a sufrir brotes durante el embarazo que aquellas que no tienen NL (36,4% vs 24,5%, $p=0,11$).

De acuerdo con un mayor grado de actividad, las mujeres con NL requieren más corticoides durante el embarazo (77,8% vs 36,7%, $p=0,02$) y en el posparto (85,7% vs 34,4%, $p=0,01$). En el embarazo, las mujeres con NL también necesitan más azatiopina (44,4% vs 14,6%, $p=0,04$).

Si observamos los niveles de actividad del LES en ambos grupos, vemos que es mayor en todo momento en los embarazos con NL y que se reactivan de manera clara en el posparto (Gráfica 5).



En el grupo de NL hay más preeclampsia (9,1% vs 0%, $p=0,03$) y precisan de más cesáreas (62,5% vs 28,1%, $p=0,06$). Además, el APGAR en el primer minuto de vida es menor en el grupo con NL ($7\pm 3,46$ vs $8,60\pm 1,45$, $p=0,08$). El pH del RN es peor, también, en el grupo con NL, ($7,13\pm 0,17$ vs $7,25\pm 0,06$, $p=0,09$).

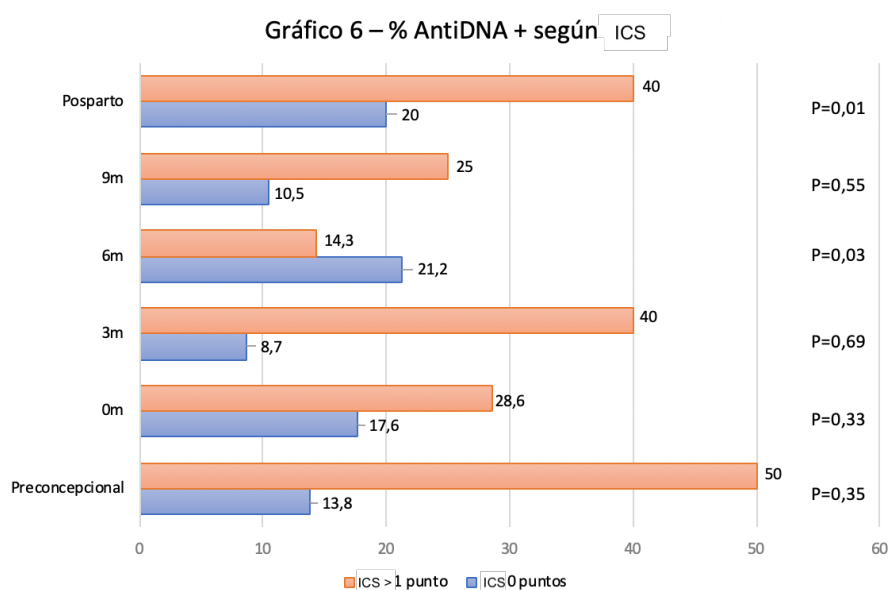
7.5 Índice de cronicidad de SLICC de 0 puntos vs ≥ 1 puntos.

El 21,8% de los embarazos tenía una puntuación en el IC de SLICC ≥ 1 punto. Los embarazos con mayor daño estructural (IC ≥ 1 punto), tienen más factores de riesgo cardiovascular que los del grupo con 0 puntos: HTA (14,3% vs 0%, $p=0,015$) y dislipemia (7,1% vs 0%, $p=0,08$).

El grupo con IC de 0 puntos tiene menos embarazos con NL (7,5% vs 42,9%, $p=0,002$).

Las mujeres con IC ≥ 1 punto requieren más tratamiento con corticoides durante algún momento del embarazo (85,7% vs 32,5%, $p=0,001$) y en el posparto (75% vs 37,9%, $p=0,06$). Ocurre lo mismo con la HCQ, el grupo con IC ≥ 1 punto toma más antipalúdicos durante el embarazo (100% vs 64,1%, $p=0,009$) y en el posparto (100% vs 58,6%, $p=0,02$). Las pacientes del grupo con IC ≥ 1 punto también reciben más azatriopina (50% vs 10,3%, $p=0,002$) y más HBPM (42,9% vs 17,5%, $p=0,06$) durante el embarazo.

Si atendemos a la serología, vemos que hay una mayor positividad para los anticuerpos Anti-DNA en el grupo de IC ≥ 1 punto en casi todos los momentos del embarazo, salvo a los 6 meses, pero en ese momento la p se aleja mucho de la significación (**Gráfica 6**).



Las mujeres con mayor afectación orgánica (IC ≥ 1 punto), a pesar de tener un mayor daño estructural, más factores de riesgo cardiovascular y de requerir más tratamiento farmacológico, no tienen un resultado obstétrico mucho más desfavorable que las mujeres con IC de 0 puntos (**Tabla 10**).

Tabla 10: Resultado embarazo

	Cohorte global		IC= 0 ptos (n=40)		IC ≥ 1 pto (n=14)		p
	media	DE	media	DE	media	DE	
Edad gestacional	37,78	1,89	37,93	1,96	37,12	1,88	0,13
Peso RN	2860	537	2834	567	2794	425	0,40
APGAR							
APGAR 1	8,37	1,88	8,46	1,50	9,25	0,50	0,85
APGAR 2	9	1,56	9,18	0,67	9,67	0,58	0,92
pH	7,23	0,1	7,22	0,10	7,28	0,08	0,36
IVE: Interrupción voluntaria del embarazo, RN vivo: Recién nacido vivo, APO: Abnormal pregnancy outcome, CIR: Crecimiento intrauterino retardado.							

7.6 Anti-Ro y/o Anti-La positivo vs negativo

El 23,4% de los embarazos presentó serología positiva para Anti-Ro y/o Anti-LA. No hemos tenido ningún caso de lupus neonatal ya sea en forma de bloqueo cardíaco congénito o de manifestaciones orgánicas relacionadas.

Los embarazos con anticuerpos Anti-Ro y/o Anti-La positivo tienen mayor incidencia de CIR (18,2% vs 0%, con una $p=0,02$) (**Tabla 11**).

Tabla 11: Resultado embarazo AntiRo/La positivo vs negativo

	Cohorte global		Anti RO/LA + (n=15)		Anti RO/LA - (n=42)		p
	n	%	n	%	n	%	
Aborto espontáneo	18	28,1	3	20	12	28,6	0,39
IVE	2	3,1	1	6,7	0	0	0,11
Muerte fetal	1	1,6	0	0	1	2,4	0,55
Preeclampsia	1	1,6	0	0	1	2,4	0,55
CIR	2	3,1	2	18,2	0	0	0,02
Parto prematuro	6	9,4	2	18,2	4	9,5	0,83
Inducción parto	11	17,2	5	45,5	6	23,1	0,17
Cesárea	14	21,9	5	45,5	8	30,8	0,39
Nº partos distócicos	20	31,3	7	63,6	11	40,7	0,20
APO	26	40,6	7	46,7	16	38,1	0,76
RN vivo	40	62,5	11	73,3	26	61,9	0,73
	media	DE	media	DE	media	DE	
Edad gestacional	37,78	1,89	37,64	2,84	37,67	1,44	0,46
Peso medio RN	2860	537	2593	736	2923	434	0,27
APGAR							
APGAR 1	8,37	1,88	8,75	0,71	8,50	1,62	0,86
APGAR 2	9	1,56	9,13	0,64	9,29	0,69	0,42
pH	7,23	0,1	7,24	0,15	7,23	0,06	0,15
IVE: Interrupción voluntaria del embarazo, RN vivo: Recién nacido vivo, APO: Abnormal pregnancy outcome, CIR: Crecimiento intrauterino retardado, DE: Desviación estándar.							

A pesar de no alcanzar la significación estadística, se puede observar que los pacientes con Anti-Ro y/o Anti-La positivo tienen una tendencia a presentar un peor resultado obstétrico, en nuestra cohorte tienen más necesidad de inducción del parto, más cesáreas, más partos distócicos y más APO. El RN presenta, además, un peso medio menor (2593 ± 736 vs 2923 ± 434) (Tabla 11).

7.7 Serología SAF positivo vs negativo

En 24 (37,5%) de los embarazos existía serología SAF positiva. De estos 24 embarazos, 18 (8 mujeres) cumplían criterios de SAF, mientras que 6 embarazos (4 mujeres) únicamente presentaban serología SAF positiva. En el grupo con serología SAF negativa hay más mujeres no caucásicas que en el grupo con serología SAF positiva (22,5% vs 0%, $p=0,01$). El grupo con serología SAF positiva tiene más factores de riesgo cardiovascular, especialmente, una mayor prevalencia de obesidad (16,7% vs 0%, $p=0,008$) y de tabaquismo (62,5% vs 22,5%, $p=0,001$) (**Tabla 12**).

Los embarazos con serología SAF positiva reciben más tratamiento durante el embarazo, tanto con AAS (95,2% vs 67,6%, $p=0,01$) como con anticoagulantes tipo HBPM (40,9 % vs 13,5%, $p=0,02$).

Aunque no encontramos diferencias significativas en las principales medidas de resultado obstétrico, los embarazos con serología SAF positiva presentan una menor tasa de recién nacidos vivos (56,5% vs 73%, $p=0,19$) (**Tabla 12**).

Tabla 12: Datos demográficos y factores de riesgo cardiovascular de mujeres con seología SAF positiva vs negativa

	Cohorte global		Serología SAF + (n=24)		Serología SAF - (n=40)		p
	n	%	n	%	n	%	
Raza							
Caucásica	55	85,9	24	100	31	77,5	0,01
No caucásica	9	14,1	0	0	9	22,5	0,01
Concepción							
Natural	60	93,8	24	100	36	90	0,11
Asistida	4	6,3	0	0	4	10	0,11
Factores de riesgo cardiovascular							
Obesidad	4	6,3	4	16,7	0	0	0,008
Tabaquismo	24	37,5	15	62,5	9	22,5	0,001
DM	1	1,6	1	4,2	0	0	0,19
HTA	3	9,7	2	8,3	1	2,5	0,28
DLP	1	1,6	0	0	1	2,5	0,435
Edad dco: Edad diagnostico, FUR: Fecha última regla, DM: Diabetes mellitus, HTA: Hipertensión arterial, DLP: Dislipemia.							

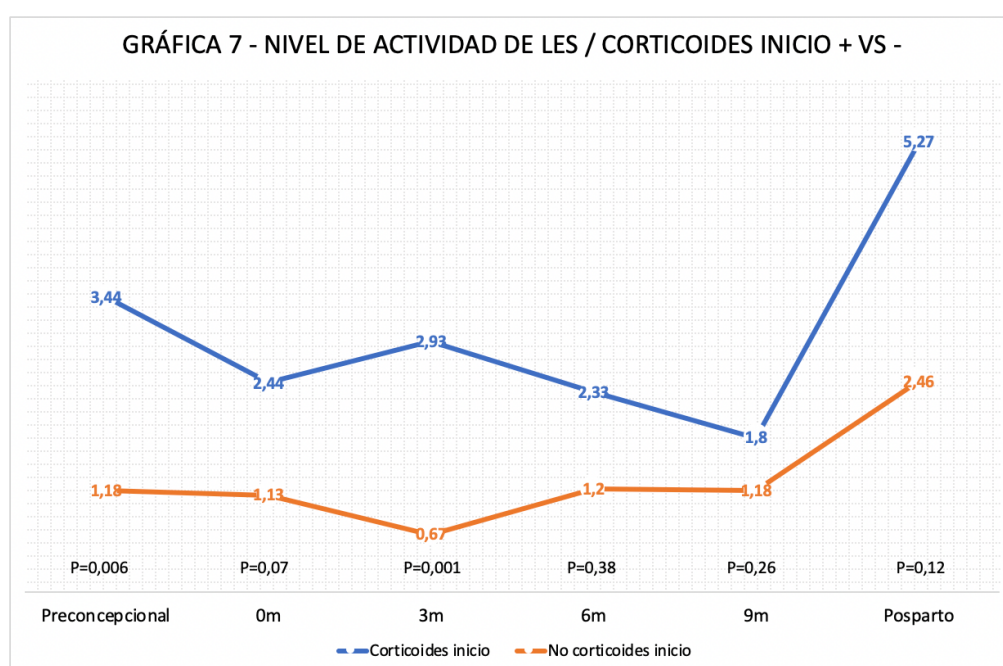
7.8 Corticoides al inicio del embarazo vs negativo

El 35,9% de los embarazos tomaba corticoides al inicio del embarazo. La edad media al embarazo de las mujeres en el grupo que tomaba corticoides es inferior a las que no los tomaban ($31,39 \pm 3,55$ vs $34 \pm 5,11$, $p=0,03$).

En el grupo de embarazos que tomaban corticoides se ha observado una incidencia mayor de NL ($26,1\%$ vs $9,4\%$, $p=0,09$). De igual modo, el grupo que toma corticoides presenta un mayor daño estructural, es decir, mayor proporción de embarazos con IC ≥ 1 punto ($47,8\%$ vs $10,3\%$, $p=0,002$).

Se ha observado que en el grupo que toman corticoides desde el inicio del embarazo, la tasa de brote de LES en el posparto es mayor ($57,1\%$ vs $30,4\%$, $p=0,1$).

Se observa que tienen unas puntuaciones medias más altas en las escalas de actividad (SLEDAI/SLEPDAI) en todo momento. Incluido en el posparto lo que se correlaciona con que tengan una tendencia a presentar un mayor número de brotes en el posparto (Gráfica 7).



Los embarazos que toman corticoides al inicio requieren, además, más HCQ durante el embarazo (87% vs $64,5\%$, $p=0,06$) y el posparto ($85,7\%$ vs $56,5\%$, $p=0,06$). Esto mismo se observa con la necesidad de azatriopina durante el embarazo ($34,8\%$ vs $6,5\%$, $p=0,008$) y el posparto ($21,4\%$ vs $4,3\%$, $p=0,1$).

Las mujeres que toman corticoides al inicio del embarazo presentan un peor resultado obstétrico, muestran un mayor número de cesáreas ($57,1\%$ vs $18,2\%$, $p=0,01$), y aunque no se alcance un valor de p significativo, los resultados sugieren que también tienen mayor número de partos pretérmino ($28,6\%$ vs $9,1\%$, $p=0,12$), partos distócicos ($64,3\%$ vs $39,1\%$, $p=0,13$) y más APO ($57,1\%$ vs $35,5\%$, $p=0,12$). La edad gestacional es

inferior en el grupo que toma corticoides al inicio del embarazo ($37\pm 1,75$ vs $39,25\pm 0,5$ semanas, $p=0,06$). El peso medio del RN es menor en el grupo con corticoides (2676 gr vs 2942 gr, $p=0,09$). Las mujeres con corticoides al inicio se someten con mayor frecuencia a cesáreas (57,1% vs 18,2%, $p=0,01$) (**Tabla 13**).

Tabla 13: Resultado embarazo en corticoides al inicio del embarazo vs negativo.

	Cohorte global		CORTICOIDES SI (n=23)		CORTICOIDES NO (n=32)		p
	n	%	n	%	n	%	
Aborto espontáneo	18	28,1	7	33,3	8	25,8	0,56
IVE	2	3,1	0	0	1	3,2	0,40
Muerte fetal	1	1,6	0	0	1	3,1	0,39
Preeclampsia	1	1,6	1	4,3	0	0	0,23
CIR	2	3,1	1	7,1	1	4,5	0,74
Parto pretérmino	6	9,4	4	28,6	2	9,1	0,12
Inducción parto	11	17,2	6	42,9	5	22,7	0,2
Cesárea	14	21,9	8	57,1	4	18,2	0,01
Nº partos distócicos	20	31,3	9	64,3	9	39,1	0,13
APO	26	40,6	12	57,1	11	35,5	0,12
RN vivo	40	62,5	14	66,7	22	71	0,74
	media	DE	media	DE	media	DE	
Edad gestacional	37,78	1,89	37	1,75	39,25	0,50	0,06
Peso medio RN	2860	537	2676	333	2942	643	0,09
APGAR							
APGAR 1	8,37	1,88	8,45	1,64	8,60	1,39	0,97
APGAR 2	9	1,56	9,00	0,89	9,42	0,51	0,19
pH	7,23	0,1	7,21	0,13	7,24	0,07	0,90
IVE: Interrupción voluntaria del embarazo, RN vivo: Recién nacido vivo, APO: Abnormal pregnancy outcome, CIR: Crecimiento intrauterino retardado, DE: Desviación estándar.							

7.9 Azatriopina al inicio del embarazo vs negativo.

El 12,5% de los embarazos estaban en tratamiento con azatriopina al comienzo del embarazo. Las mujeres que toman azatriopina desde el inicio de la gestación presentan mayor daño estructural que las que no lo toman (75% vs 18,2%, $p=0,001$).

Las mujeres que toman azatriopina, precisan de mayor tratamiento adicional durante el embarazo: más corticoides (100% vs 36,2%, $p=0,001$), más AAS (100% vs 72,3%, $p=0,09$) y más HBPM (50% vs 21,3%, $p=0,08$).

7.10 Predictores de APO, brote de LES en el embarazo y posparto.

Se han calculado también los predictores de APO (resultado obstétrico adverso), brote de LES en el embarazo y brote de LES en el posparto tras la realización de un análisis univariante y multivariante según los métodos “hacia atrás: CONDICIONAL” y “ENTER”.

Se decidió de manera arbitraria, establecer una $p=0,3$ como estadísticamente significativo. De esta forma, en el análisis multivariante, tanto por el método “ENTER” como por el método “hacia atrás: CONDICIONAL” el hecho de estar tomando antipalúdicos (HCQ) al comienzo del embarazo se asocia a un mayor riesgo de sufrir un APO (OR=3,88, [IC95%: 0,9-16,3], $p=0,06$) (**Tabla 14**).

Tabla 14: Análisis multivariante de las variables predictoras de APO.

<u>Predictores</u>	Método “ENTER”		Método “CONDICIONAL”	
	O.R [IC 95%]	p	O.R [IC 95%]	p
Raza no caucásica	0,16 [0,01-1,8]	0,14	-	-
IC ≥ 1 pto	1,59 [0,3-7,8]	0,57	-	-
Corticoides al inicio embarazo	2,01 [0,5-8,1]	0,33	-	-
HCQ al inicio embarazo	2,96 [0,6-13,8]	0,17	3,88 [0,9-16,3]	0,06
Área bajo la curva ROC	72%		60%	

APO: Resultado adverso del embarazo, IC: Índice de cronicidad SLICC, HCQ: Hidroxicloroquina.

No identificamos ningún predictor de brote en el embarazo claro, aunque la existencia de NL fue la más asociada a la aparición de brote (OR 2,67, [0,4-15,7], $p=0,28$) (**Tabla 15**).

Tabla 15: Análisis multivariante de las variables predictoras de brote en el embarazo.

<u>Predictores</u>	Método “ENTER”		Método “CONDICIONAL”	
	O.R [IC 95%]	<i>p</i>	O.R [IC 95%]	<i>p</i>
Raza no caucásica	1,74 [0,2-18,2]	0,65	-	-
Nefritis lúpica	2,01 [0,2-17,5]	0,50	2,67 [0,4-15,7]	0,28
SLEDAI	1,02 [0,8-1,3]	0,86	-	-
Área bajo la curva ROC	59%		50%	

De igual modo, la raza no caucásica (OR 7,24, [0,6-89,7], $p=0,12$) y los valores bajos de complemento previos al embarazo (OR 3,86, [0,1-1,3], $p=0,09$), se asociaron con un mayor riesgo de sufrir un brote de LES en el posparto (**Tabla 16**).

Tabla 16: Análisis multivariante de las variables predictoras de brote posparto.

	Método “ENTER”		Método “CONDICIONAL”	
<u>Predictores</u>	O.R [IC 95%]	<i>p</i>	O.R [IC 95%]	<i>p</i>
Raza no caucásica	7,73 [0,6-98,5]	0,12	7,24 [0,6-89,7]	0,12
HTA	2,87 [0,2-40,7]	0,44	-	-
C bajo preconcepcional	3,12 [0,1-1,8]	0,20	3,86 [0,1-1,3]	0,09
Corticoides al inicio embarazo	1,39 [0,3-7,6]	0,71	-	-
Área bajo la curva ROC	73,3%		70,1%	
HTA: Hipertensión arterial, C: Complemento.				

8. Discusión

8.1 Descripción de los distintos perfiles

En nuestra cohorte el 14,1% de los embarazos ocurrieron en mujeres no caucásicas. Cabe destacar, que las mujeres no caucásicas tenían los embarazos de forma no planificada en su mayoría. Estas mujeres se caracterizaban por tener una mayor frecuencia de NL, y un mayor daño orgánico, fundamentalmente consecuencia de una mayor prevalencia de HTA. Debido a esta mayor gravedad de su enfermedad, necesitaban más medicación, incluido el uso de corticoides e inmunosupresores para control de la actividad lúpica. A pesar de todo esto, y probablemente debido al control exhaustivo de estas pacientes en una Unidad Multidisciplinar, los resultados obstétricos no han diferido de forma claramente significativa de los de las mujeres caucásicas. En cualquier caso, y debido a los cambios demográficos en España en los últimos años, y teniendo en cuenta que es de esperar que los embarazos en pacientes con LES de origen no caucásico sean cada vez más frecuentes, parece razonable mejorar el control de estas pacientes, especialmente en lo que se refiere a aumentar el número de embarazos planificados en esta población.

Existe un cierto solapamiento entre las mujeres con NL y las mujeres con IC ≥ 1 punto, esto se debe a que un importante porcentaje de mujeres con afectación orgánica tiene daño a nivel renal. Estos dos subgrupos por su mayor gravedad requieren más tratamiento médico, incluido un uso más frecuente de corticoides, que como comentaremos posteriormente son los fármacos que se asocian a un peor desenlace obstétrico. Tradicionalmente, el antecedente de NL en pacientes con LES se ha relacionado con un peor resultado obstétrico y una mayor tasa de complicaciones durante el embarazo. Esta observación también se puede confirmar en nuestra cohorte. Como se ha comentado previamente, la mayoría de los embarazos en pacientes con NL se producían de forma no planificada en pacientes de origen no caucásico. Es necesario, por tanto, intentar conseguir que las pacientes con antecedentes de NL planifiquen sus embarazos de forma adecuada y conjunta con su Reumatólogo y Obstetra, para elegir el momento más adecuado desde el punto de vista de su enfermedad (al menos 1 año en remisión clínica de la NL), sin demorar de forma inaceptable su maternidad, debido al riesgo obstétrico inherente a una edad avanzada. En este sentido, y de forma coordinada con los Obstetras, se debe asesorar a las pacientes con complicaciones graves de la enfermedad sobre la posibilidad de técnicas específicas de preservación de la fertilidad.

En los embarazos con Anti-Ro y/o Anti-La positivos no detectamos ningún caso de lupus neonatal. Este hecho es fácilmente explicable por dos motivos. En primer lugar, la frecuencia descrita de lupus neonatal en portadoras de estos anticuerpos es del 1-2%. Sólo por motivos de probabilidad estadística no es sorprendente que en nuestra cohorte no apareciese ningún caso de esta complicación en el RN. Por otra parte, se ha relacionado el uso de HCQ previo al embarazo con un descenso en la probabilidad de desarrollar un lupus neonatal en el RN y en este sentido, una proporción significativa de nuestros pacientes se encontraba en tratamiento con antipalúdicos antes del embarazo, lo que también ha podido contribuir a la ausencia de casos. Hay que destacar también, que, aunque únicamente se ha detectado un aumento

estadísticamente significativo de CIR en las portadoras de estos anticuerpos, hemos evidenciado una tendencia a presentar mayor número de complicaciones obstétricas que no pueden pasar desapercibidas. Parecen presentar más partos pretérmino, más necesidad de inducción del parto, más cesárea y más partos distócicos. A la vista de estos resultados, parece razonable que además del control del RN por la probabilidad de desarrollar lupus neonatal, tanto Reumatólogos como Obstetras sean conscientes del potencial riesgo de complicaciones obstétricas al final del embarazo, y de la necesidad de una vigilancia más exhaustiva durante el último trimestre.

La serología de SAF positiva se ha asociado tanto con el desarrollo de trombosis como con el de complicaciones obstétricas. En este sentido, los criterios de clasificación incluyen los abortos tempranos recurrentes, la muerte fetal y el parto pretérmino debido a trastornos de la placentación como las manifestaciones clínicas más relevantes en pacientes con SAF. Por otra parte, y aunque no incluidos en los criterios, otras manifestaciones obstétricas como el síndrome HELLP, el desprendimiento prematuro de placenta, entre otros, también se han relacionado con la presencia de estos autoanticuerpos. De forma global, y aunque observamos una tasa de RN inferior en los pacientes con serología de SAF+, el resultado obstétrico de nuestros pacientes fue muy similar al de los pacientes que no presentaban estos anticuerpos. La principal manifestación fue la presencia de abortos tempranos, siendo muy poco frecuentes la preeclampsia y la muerte fetal tardía (únicamente un caso de cada complicación). Estos resultados son obviamente consecuencia del elevado porcentaje de pacientes que han recibido terapia antiagregante y/o anticoagulante durante el embarazo. Uno de los aspectos a destacar y que confirma estudios previos de nuestro grupo en pacientes con SAF ¹⁹, es la alta frecuencia de factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes portadores de serología de SAF, y más en concreto una elevada tasa de obesidad y tabaquismo. Sin duda, el control preconcepcional de estos factores en las pacientes con LES puede contribuir a un mejor desenlace del embarazo.

Por último, cabe destacar el subanálisis realizado en las pacientes de acuerdo a los distintos tratamientos utilizados durante el embarazo. Aunque previamente se ha descrito el posible efecto beneficioso de la HCQ durante el embarazo en pacientes con LES, en el presente estudio no hemos encontrado ningún efecto protector de la misma sobre el desarrollo de brotes de la enfermedad o sobre el posible desarrollo de complicaciones obstétricas. De hecho, en el análisis multivariable, la HCQ presentó una tendencia cercana a la asociación con una mayor frecuencia de desarrollo de APO de forma global. Este resultado, más que interpretarlo como un posible efecto deletéreo de la misma, lo interpretamos como un probable uso sesgado de la misma en pacientes con una enfermedad más activa y/o más grave al inicio del embarazo. Por otra parte, existe abundante literatura sobre el papel que pueden jugar los corticoides en el embarazo de las pacientes con LES y sus consecuencias negativas desde un punto de vista obstétrico. Esto obviamente no es únicamente consecuencia del propio fármaco, sino de su uso en pacientes con una mayor actividad de la enfermedad. En este sentido, en nuestra cohorte se comprueban estos dos aspectos que acabamos de comentar. Por una parte, los corticoides se utilizan en pacientes con enfermedad más activa y más grave, especialmente debido a la presencia de NL acompañada de un mayor daño estructural. En estos pacientes, el uso de los corticoides va unido a un mayor uso de otros agentes terapéuticos adicionales. Y, por otra parte, aquellos

embarazos que precisan corticoides presentan una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y efectos directos sobre el RN. Estos datos, que confirman los ya existentes en la literatura, abundan en la necesidad de una mayor planificación de los embarazos en las mujeres con LES, que se acompañe de una tasa más elevada de embarazos en mujeres en remisión de la enfermedad, y que por tanto precisen de menor cantidad de medicación durante los mismos, especialmente en lo referente a los corticoides.³

8.2 Comparativa de cohortes con los dos estudios españoles (Tabla 17).

En el presente apartado se va a analizar las diferencias que existen entre los principales estudios españoles, el abordaje terapéutico en los embarazos y los resultados obstétricos obtenidos.

En primer lugar, hay una clara diferencia si nos fijamos en las fechas de los estudios. Los estudios españoles identificados en la búsqueda bibliográfica pertenecen a finales del siglo pasado, el de Carmona¹⁰ fue publicado en 1999 y el de Cortés-Hernández¹¹ en 2002, pero la cohorte seleccionada fue estudiada hasta 1999. Hay una clara diferencia temporal entre estos estudios y el presente trabajo, y en este tiempo se han producido cambios en la perspectiva de los clínicos y en la forma de abordar el embarazo en mujeres con LES.

Uno de los datos que pueden ser más determinantes en que el resultado de cualquier embarazo sea favorable o no, es la edad a la que se produce la concepción. Si atendemos a nuestra cohorte, la edad media es de 31,23 años, aproximadamente 3 años más que la edad media del estudio de Carmona¹⁰ (28) y que el de Cortés-Hernández¹¹ (28,6). El hecho de que nuestros embarazos se produzcan en mujeres de mayor edad, algo intrínseco a motivos sociales-laborales más propios de este siglo, implica que nuestra cohorte tiene un mayor riesgo de APO, independientemente de otras variables como el nivel de actividad de LES o el daño estructural orgánico.

Desde el punto de vista serológico, hay que destacar que la prevalencia de los anticuerpos con potencial efecto sobre el embarazo (anti-Ro/La y la serología de SAF) es muy similar entre las tres cohortes estudiadas. Lo mismo sucede con la frecuencia de NL, que es muy similar entre los tres estudios.

Posiblemente, uno de los cambios más importantes es la tendencia que existe en la actualidad de administrar a prácticamente todos los embarazos planificados HCQ durante el embarazo, salvo que haya algún tipo de contraindicación. Se ha observado que el tratamiento con antipalúdicos disminuye el número de brotes de LES en el embarazo y disminuye el riesgo de resultado obstétrico desfavorable (APO)²³. Así, casi el 60% de nuestra cohorte global ha recibido desde el inicio antipalúdicos, frente al 48% de los embarazos de Cortés-Hernández.¹¹ El uso durante el embarazo de HCQ ha demostrado disminuir, de manera significativa, el número de pérdidas fetales en pacientes con síndrome antifosfolípido o serología SAF positiva²⁴. Además, se piensa que puede tener un efecto disminuyendo el riesgo de lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito, es por todo esto por lo que su uso durante el embarazo está tan extendido actualmente.

Algo similar puede haber ocurrido con la prescripción de corticoides. Previamente, una práctica habitual en el embarazo de las pacientes con LES era administrar una dosis baja de los mismos como profilaxis de futuras reactivaciones de la enfermedad durante el embarazo. Esta práctica, aún sin base científica clara, era habitual en muchas unidades que atendían pacientes con LES. Los embarazos de Cortés-Hernández¹¹ reciben más corticoides, casi un 30% más, aunque la frecuencia de manifestaciones orgánicas graves como la NL es muy similar. Esta frecuencia más elevada en la proporción de pacientes tratada con corticoides puede estar justificada por la diferencia temporal de los estudios.

Tabla 17: Comparativa cohortes con estudios españoles.

	Cohorte TFG	Cortés-Hernández (2002)	Carmona (1999)
Nº mujeres	37	60	46
Nº embarazos	64	103	60
Valor medio o n (%)			
Edad media embarazo	31,23 (18-44)	28 (18-42)	28,6 (20-42)
HTA	3 (9,7 %)	5 (8%)	6 (11,3 %)
Anti Ro	15 (23,4 %)	14 (23 %)	15 (25 %)
Serología SAF	24 (37,5 %)	17 (28 %)	14 (30,4 %)
Nefritis lúpica	11 (17,2 %)	12 (20%)	10 (16,7 %)
Corticoides al inicio embarazo	23 (35,9 %)	38 (63 %)	9 (15%)
HCQ al inicio embarazo	38 (59,3 %)	29 (48 %)	-
AZA al inicio embarazo	8 (12,5 %)	3 (5 %)	-
Brote embarazo	17 (26,6 %)	19 (18,4%)	10 (16,7%)
Brote posparto	15 (23,4 %)	20 (19,4%)	5 (8,33 %)
<i>TFG: Trabajo de fin de grado, HCQ: Hidroxicloroquina, AZA: Azatiopina</i>			

Desde el punto de vista de los resultados obstétricos (**Tabla 18**), nuestros resultados, en general, mejoran en algunos aspectos los resultados de los otros dos estudios. De forma global, la tasa de RN vivos es muy similar entre las 3 series, aunque en la nuestra son más frecuentes los abortos precoces, la tasa de muerte fetal y de IVE es claramente inferior. Por otra parte, nuestra frecuencia de preeclampsia, de CIR, y de parto pretérmino es claramente inferior, aunque la frecuencia de cesáreas es muy similar entre las 3 series.

Tabla 18: Comparativa de resultados obstétricos con estudios españoles

	Cohorte TFG	Cortés-Hernández et al (2002)	Carmona et al (1999)
Valor medio (DE) o n (%)			
Aborto espontáneo	18 (28,1 %)	15 (14,5 %)	3 (5%)
Muerte fetal	1 (1,6%)	12 (11,6%)	5 (8,3%)
IVE	2 (3,1 %)	8 (7,8 %)	4 (7,5 %)
Preeclampsia	1 (1,6 %)	2 (3,3 %)	5 (9,9 %)
CIR	2 (3,1 %)	24 (35,3%)	5 (10,4 %)
Parto pretérmino	6 (9,4 %)	19 (28 %)	11 (20,8 %)
Cesárea	14 (21,9 %)	13 (20 %)	14 (26,4 %)
Nº partos distócicos	20 (31,1 %)	-	7 (13,2 %)
RN vivos	40 (62,5%)	68 (66%)	48 (75%)
Edad gestacional	37,78 (1,89)	37	37,0,4 (4,12)
Peso medio RN	2860 (537)	2162	2809 (918)
BPEG	6 (9,3 %)	-	13 (24,5 %)
Lupus neonatal	0 (0 %)	1 (1,4 %)	2 (3,77 %)
TFG: Trabajo de fin de grado, IVE: Interrupción voluntaria del embarazo, CIR: Crecimiento intrauterino retardado, RN: Recién nacido, BPEG: Bajo peso para la edad gestacional.			

Reconocer la existencia de preeclampsia (**Apéndice VI**) no es una labor sencilla ya que, clínicamente, presenta muchas similitudes con un brote de nefritis lúpica (**Apéndice VII**). Ambas situaciones, tanto preeclampsia como nefritis lúpica, se pueden manifestar con un aumento de la proteinuria, deterioro de la función renal, hipertensión arterial y trombocitopenia. Además, la preeclampsia y la nefritis lúpica pueden coexistir, de hecho, la enfermedad renal es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones hipertensivas durante el embarazo, haciendo aún más difícil el poder diferenciarlas. Se han propuesto guías y biomarcadores para reconocer las dos entidades, pero tienen una utilidad limitada. Se han descrito hallazgos ecográficos, como anomalías en las arterias uterinas, que pueden ser de utilidad para diagnosticar la preeclampsia. La elevación de los niveles de ácido úrico habla en favor de la preeclampsia, mientras que la elevación de los anticuerpos anti-DNA, el descenso del complemento, la actividad extrarrenal y las alteraciones en el sedimento (presencia de hematuria, piuria o cilindros) apoyarían la existencia de nefritis lúpica.⁸ Sin embargo, todas estas medidas tienen limitaciones y la diferenciación puede ser extremadamente difícil. En algunos casos seleccionados está indicada la biopsia renal (depende de la situación de la paciente y del facultativo que vaya a realizar la biopsia) que podría decirnos si existe nefritis compatible con LES. En ocasiones, dar a luz al bebé puede ser la única manera definitiva de decir si se trata de preeclampsia o nefritis lúpica.³ En el **Apéndice VIII** se recogen algunas de las diferencias analíticas entre preeclampsia y brote lúpico. Es posible que la menor frecuencia de preeclampsia en nuestra cohorte se pueda relacionar con un mayor uso de AAS, ya que es único fármaco que se ha asociado con una disminución en la frecuencia de esta complicación.

El estudio de Carmona *et al*¹⁰ al igual que nosotros hace una comparativa entre aquellas mujeres que tienen NL y aquellas que no padecen esta manifestación. Si nos fijamos, los resultados se correlacionan de forma constante con los nuestros; el grupo de NL tiene más brotes en el embarazo, más HTA, más partos prematuros, una edad gestacional ligeramente menor y un peso del RN también menor en el grupo que padece nefritis frente al grupo que no la tiene. Esto es razonable, ya que se trata de formas más graves de LES, especialmente aquellas que tienen daño renal importante (**Tabla 19**). Sin embargo, y a pesar de las similitudes en las tendencias de ambas cohortes por separado, cuando se compara el desenlace de su estudio con el nuestro, de forma global nuestra cohorte presenta menos HTA y menos parto prematuro, y la edad gestacional y peso del RN de nuestros pacientes con NL es claramente superior al de la cohorte de Carmona *et al*¹⁰.

Tabla 19: Comparativa grupos nefritis vs no nefritis de nuestra cohorte con el estudio Carmona et al (1999)

	Cohorte TFG			Carmona et al (1999)		
	NL (n=11)	No NL (n=53)	<i>p</i>	NL (n=10)	No NL (n=43)	<i>p</i>
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Brote embarazo	4 (36,4)	13 (24,5)	0,11	5 (30)	12 (24)	N.S
HTA	2 (18,2)	1 (1,9)	0,02	5 (50)	5 (11,6)	0,01
Parto prematuro	2 (18,2)	4 (12,5)	0,37	3 (30)	11 (25,5)	N.S
	Media (DE)	Media (DE)		Media (DE)	Media (DE)	
Edad gestacional	37,25 (1,83)	37,91 (1,91)	0,29	35,9 (3,7)	37,3 (4,2)	0,04
Peso RN	2770 (517)	2879 (549)	0,54	2441 (967)	3229 (1747)	N.S
HTA: Hipertensión arterial, RN: Recién nacido, DE: desviación estándar, N.S: no significativo						

9. Conclusiones

9.1 Influencia de la raza

Un 14% de nuestros embarazos son de origen no caucásico. Su embarazo se desarrolló a una edad más temprana y de forma no planificada. A pesar de tener un mayor daño estructural, más incidencia de NL y, por tanto, mayor necesidad de tratamiento, su resultado obstétrico fue muy similar al de las mujeres caucásicas.

9.2 Influencia de la nefritis lúpica

El 17% de nuestros embarazos han padecido una NL. La NL fue más prevalente en mujeres no caucásicas y se asoció a mayor daño estructural previo al embarazo. De acuerdo con un mayor grado de actividad durante el embarazo y posparto, las pacientes con NL requirieron más tratamiento médico, tanto con corticoides como con otros inmunosupresores. La presencia de NL se asoció a un peor resultado obstétrico.

9.3 Influencia del daño orgánico crónico

El daño estructural en nuestra cohorte de pacientes con LES y embarazo fue muy bajo y justificado fundamentalmente por la presencia de NL. Los embarazos con daño estructural elevado (IC ≥ 1 punto) requirieron más tratamiento médico. A pesar de estas consideraciones, el resultado obstétrico no se vio claramente afectado.

9.4 Influencia de la presencia de Anti-Ro y/o Anti-La

No hemos identificado ningún caso de lupus neonatal. Sin embargo, los pacientes con Anti-Ro y/o Anti-La positivo presentaron una tendencia a padecer más complicaciones obstétricas al final del embarazo.

9.5 Influencia de la presencia de serología SAF positiva

El 37% de los embarazos tenían serología SAF asociada al LES. A pesar de tener más factores de riesgo cardiovascular, su resultado obstétrico, habiendo recibido tratamiento antiagregante y/o anticoagulante, es similar al de los embarazos con serología SAF negativa.

9.6 Influencia del tratamiento

Las pacientes que padecían una forma más grave de LES, recibieron más corticoides, más hidroxicloroquina y más azatriopina.

La toma preconcepcional de hidroxicloroquina se podría asociar con un peor resultado obstétrico.

Los corticoides son el tratamiento con mayor impacto obstétrico y sobre las características del recién nacido.

10. Agradecimientos

Agradezco enormemente su ayuda, su implicación y disponibilidad a Pedro Muñoz Cacho y a Lorena Álvarez Rodríguez. Sin su ayuda, la consecución de este trabajo hubiera sido mucho más difícil, ya que han sido fundamentales para el análisis estadístico y creación de la base de datos.

A Víctor Martínez Taboada y Marcos López Hoyos, por sus consejos y orientaciones en la dirección del presente trabajo de fin de grado.

11. Bibliografía

1. Font J. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: analysis of 600 patients from a single center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2004;33(4):217-230.
2. Estudio EPISER. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
3. Lateef A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(2):215-226.
4. Pons-Estel G, Alarcón G, Scofield L, Reinlib L, Cooper G. Understanding the Epidemiology and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2010;39(4):257-268.
5. Bundhun P, Soogund M, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001–2016. *Journal of Autoimmunity*. 2017;79:17-27.
6. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus*. 2004;13(9):679-682.
7. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17(5):416-420.
8. Ugarte A, Villar I, Ruiz-Irastorza G. Manejo del embarazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Revista Clínica Española*. 2012;212(10):491-498.
9. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Khamashta M, Simpson J, Hughes G, Buchanan N. Increased Rate of Lupus Flare During Pregnancy and the Puerperium. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1996;51(10):585-586.
10. Carmona F, Font J, Cervera R, Muñoz F, Cararach V, Balasch J. Obstetrical outcome of pregnancy in patients with systemic Lupus Erythematosus. A study of 60 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1999;83(2):137-142.
11. Cortes-Hernandez J. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology*. 2002;41(6):643-650.
12. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus*. 2004;13(11):829-837.
13. Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-2686.
14. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *American Journal of Public Health*. 1989;79(3):340-349.
15. Olesińska M, Więsik-Szewczyk E, Chwalińska-Sadowska H. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. 2019.
16. Somerset D. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(7):575.
17. Du Le Huong T, Papo T, Beaufile H, Wechsler B, Blétry O, Baumelou A et al. Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Study of 180 Patients from a Single Center. *Medicine*. 1999;78(3):148-166.

18. Espinosa Garriga G, Cervera Segura R, Font Franco J. Lupus eritematoso sistémico (II). Diagnóstico. Tratamiento. Escalas de actividad. Pronóstico. Embarazo y lupus. Infección en el lupus eritematoso sistémico. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2000;8(29):1505-1513.
19. Trastornos hipertensivos del embarazo. Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2007;50(7):446-455.
20. Barcelona f. Defectos del crecimiento fetal [Internet]. Medicinafetalbarcelona.org. 2019 [cited 23 May 2019]. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/defectos-del-crecimiento-fetal.htm>
21. Lee L. Anti-Ro (SSA) and anti-La (SSB) antibodies in lupus erythematosus and in Sjogren's syndrome. Archives of Dermatology. 1988;124(1):61-62.
22. Clowse M, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. Arthritis & Rheumatism. 2006;54(11):3640-3647.
23. Mekinian A, Lazzaroni M, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. Autoimmunity Reviews. 2015;14(6):498-502.
24. Hochberg M. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 1997;40(9):1725-1725.
25. Petri M, Orbai A, Alarcón G, Gordon C, Merrill J, Fortin P et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis & Rheumatism. 2012;64(8):2677-2686.
26. Bombardier et al, 1992, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

12. Apéndices

Apéndice I: Criterios de clasificación de LES del ACR (1997)²¹

Apéndice I: Criterios de clasificación ACR de 1997.

Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema malar fijo, plano o elevado, que respeta los surcos nasogenianos.
Eritema discoide	Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares. Puede haber cicatrices atróficas de lesiones antiguas.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea a causa de una reacción a la luz solar.
Úlceras bucales	Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora.
Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
Serositis	a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural. o b. Pericarditis: Comprobada mediante ECG o signos de derrame pericárdico.
Trastorno renal	a. Proteinuria persistente > 0,5 gr/día o > 3 + en la tira reactiva. o b. Cilindro celulares: Pueden ser eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
Trastorno neurológico	a. Convulsiones: En ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas. o b. Psicosis: En ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas.
Trastorno hematológico	a. Anemia hemolítica con reticulocitos. o b. Leucopenia < 4.000/mm³ en dos o más ocasiones. o c. Linfopenia < 1.500/mm³ en dos o más ocasiones. o

	d. Trombocitopenia $<100.000/\text{mm}^3$ en ausencia de fármacos que provoquen estas alteraciones.
Trastorno inmunitario	1. Anti-dsDNA: título anormal de anticuerpos frente al ADN. o 2. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos frente a Sm. o 3. Anticuerpos antifosfolípido (aFL) positivos basado en: - Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM. - Anticoagulante lúpico (AL) positivo utilizando una técnica de medida estándar. - Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), confirmado con las pruebas treponémicas, que persiste por lo menos durante 6 meses.
Anticuerpo antinuclear	Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.
<i>Tras excluir otros posibles diagnósticos, se etiqueta de LES a aquellas mujeres que satisfacen al menos 4 de los 11 criterios ACR</i>	

Apéndice II: Criterios de clasificación LES de SLICC (2012)²⁴

Apéndice II: Criterios de clasificación SLICC 2012

Criterios Clínicos		
1. Lupus cutáneo agudo	- Rash malar lúpico - Lupus bulloso - Variante lúpica de la necrolisis epidérmica tóxica - Rash lúpico maculopapular - Rash lúpico fotosensible	
	Lupus cutáneo subagudo (forma psoriasiforme no indurada y/o lesiones anulares policíclicas que se resuleven sin cicatriz aunque con despigmentación postinflamatoria o telangiectasias)	(en ausencia de desmatomiositis)
2. Lupus cutáneo crónico	- Rash discoide clásico (localizado encima del cuello o generalizado tanto encima como debajo del cuello) - Lupus hipertrófico (verrucoso) - Paniculitis lúpica (profunda) - Lupus mucoso - Lupus eritematoso tumidus - Sabañones lúpicos - Overlap entre lupus discoide y lichen plano	
3. Úlceras orales/nasales	- Paladar, boca, lengua - Nariz	(en ausencia de otra causa como vasculitis, Behçet, infección herpética, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comida ácida)
4. Alopecia no cicatricial	- Adelgazamiento difuso - Fragilidad capilar con pelos rotos visibles	(en ausencia de otras causas como alopecia areata, drogas, ferropenia o alopecia androgénica)
5. Sinovitis	- Inflamación de ≥ 2 articulaciones - Artralgias de ≥ 2 articulaciones con más de 30 min de rigidez matutina	
6. Serositis	- Dolor pleurítico típico más de 1 día / líquido pleural / roce pleural - Dolor pericárdico típico más de 1 día / líquido pericárdico / roce pericárdico / pericarditis en el ECG	(en ausencia de otras causas como infección, uremia, pericarditis de Dressler)
7.- Nefropatía lúpica	- Índice Albumina/creatinina en orina (u orina de 24 horas) equivalente a >500 mg/d - Cilindros hemáticos en orina	

8.Neurolupus	-Convulsiones -Psicosis -Mononeuritis múltiple -Mielitis -Neuropatía periférica o craneal Estado contusional agudo	(en ausencia de otras causas como vasculitis, primaria del SNC, infecciones, diabetes mellitus, uremia, drogas, intoxicación)
9.Anemia hemolítica		
10.-Leucopenia < 4.000/mm ³ - Linfopenia < 1.000/mm ³		(en ausencia de otras causas como corticoterapia, infecciones, síndrome de Felty, drogas o hipertensión portal)
11.Trombocitopenia <100.000/mm ³		(en ausencia de otras causas como drogas, hipertensión portal, púrpura trompetica trombocitopénica)
Criterios Inmunológicos		
1.ANA positivo		(según el límite de referencia del laboratorio local)
2.Anti-DNAds positivo		(según el límite de referencia del laboratorio local o > 2 veces el rango de referencia si testado con ELISA)
3.Anti-Sm positivo		
4.Anticuerpos antifosfolípido positivos		-Anticoagulante lúcido positivo -RPR luético falso positivo - Niveles de anticuerpos anticardiolipina medios o altos (IgA, IgG, IgM) - Anti-β₂-glicoproteína positiva (IgA, IgG, IgM)
5.Hipocomplementemia		-C3 bajo -C4 bajo - CH50 bajo
6.Test de Coombs directo positivo		(en ausencia de anemia hemolítica)
Tras excluir otros diagnósticos, se etiqueta de LES a aquellas que cumplen 4 de los 17 criterios SLICC, incluyendo 1 de los 11 criterios clínicos y 1 de los 6 criterios inmunológicos.		

Apéndice III: Manifestaciones inespecíficas de LES

Apéndice III : Manifestaciones del LES no recogidas en los criterios ACR ni SLICC

-Neuritis óptica, meningitis aséptica
-Hematuria de origen glomerular
-Hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, neumonitis, enfermedad intersticial pulmonar
-Miocarditis, endocarditis aséptica o de Libman-Sacks
-Vasculitis abdominal
-Fenómeno de Raynaud
-Elevación de los reactantes de fase aguda (PCR o VSG)

Criterios ACR-Criterios de la american college of rheumatology. Criterios SLICC-Criterios systemic lupus international collaborating clinics, PCR- proteína C reactiva, VSG-velocidad de sedimentación glomerular.

Apéndice IV: Escala SLEDAI²⁵

Apéndice IV: Escala SLEDAI

Puntuación	SLEPDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		S. orgánico cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulados.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.

2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

Apéndice V: Formulario SLICC/ACR/DI

Daño (cambio irreversible, no relacionado con inflamación activa) que ocurre desde el diagnóstico del lupus, confirmado por evaluación clínica y presente durante > 6 meses a menos que se indique lo contrario. Episodios repetidos deben ocurrir separados ≥ 6 meses para puntuar 2. La misma lesión no puede puntuar 2.

Apéndice V: Formulario SLICC/ACR/DI

	PUNTOS
OCULAR	
-Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo (con oftalmoscopio)	1
-Cambios en la retina o atrofia óptica (con oftalmoscopio)	1
NEUROPSIQUIÁTRICO	
-Deterioro cognitivo (por ejemplo: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor	1
-Convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses	1
-Accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (causa no maligna) (puntuar 2 si > 1)	1 2
-Neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica)	1
-Mielitis transversa	1
RENAL	
-Aclaramiento de creatinina (estimado / medido) < 50%	1
-Proteinuria $\geq 3.5g/24$ horas	1
o	
-Fallo renal terminal (independientemente de diálisis o trasplante renal)	3
PULMONAR	
-Hipertensión pulmonar (prominencia ventricular derecha o refuerzo del segundo tono)	1
-Fibrosis pulmonar (examen físico y radiografía)	1
-“Pulmón encogido” (radiografía)	1
-Fibrosis pleural (radiografía)	1
-Infarto pulmonar (radiografía) o resección quirúrgica (por causa no maligna)	1
CARDIOVASCULAR	
-Angina o bypass coronario	1
-Infarto de miocardio (puntuar 2 si > 1)	1 2
-Cardiomiopatía (disfunción ventricular)	1
-Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico > 3/6)	1
-Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1
VASCULAR PERIFÉRICO	
-Claudicación durante 6 meses	1
-Pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos)	1
-Pérdida tisular importante (dedo o extremidad) (puntuar 2 si > 1)	1 2
-Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venosa	1
GASTROINTESTINAL	
-Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa (puntuar 2 si > 1)	1 2
-Insuficiencia mesentérica	1

-Peritonitis crónica	1
-Estenosis o cirugía gastrointestinal alta	1
-Insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática	1
MÚSCULOESQUELÉTICO	
-Atrofia muscular o debilidad	1
-Artritis deformante o erosiva (incluye deformidades reversibles, excluye necrosis avascular)	1
-Osteoporosis con fractura o colapso vertebral (excluye necrosis avascular)	
-Necrosis avascular (dcada con técnica de imagen) (puntuar 2 si > 1)	1
-Osteomielitis (con evidencia microbiológica)	1 2
-Rotura tendinosa	1
	1
CUTÁNEO	
-Alopecia crónica cicatricial	1
-Cicatrices extensas o secuelas de paniculitis (excluyendo cuero cabelludo o pulpejos)	1
-Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis)	1
FALLO GONADAL PREMATURO (amenorrea secundaria antes de los 40 años)	1
DIABETES MELLITUS (independientemente del tratamiento)	1
CANCER (excluyendo displasia) (puntuar 2 si > 1 sitio)	1 2
TOTAL	

Apéndice VI: Definición de preeclampsia

Es una alteración progresiva multisistémica caracterizada por la aparición, a partir de la semana 20 del embarazo, de hipertensión y proteinuria (muchas veces acompañado de edemas), o hipertensión y afectación orgánica en una mujer previamente normotensiva. Puede aparecer en el posparto también.¹⁵

Apéndice VII: Definición de nefritis lúpica

Afectación renal en el contexto de un paciente con LES. Típicamente presentan proteinuria (frecuentemente en rango nefrótico) con creatinina sérica normal o ligeramente elevada, acompañado generalmente de hipertensión. Además, suelen presentar alteraciones en el sedimento urinario como hematuria microscópica, cilindros.

Suelen presentar, también alteraciones extrarrenales, como elevación del título de anticuerpos anti-DNA y descenso del complemento (C3 y C4).¹⁶

Apéndice VIII: Diferencias analíticas preeclampsia-Nefritis lúpica

Apéndice VIII: Diferencias analíticas entre preeclampsia y nefritis lúpica.

Parámetro	Preeclampsia	Nefritis lúpica
Anti-dsDNA	N	↑
Niveles C3, C4 de complemento	↓ o N	↓
Hematuria	--/+	+
Comienzo proteinuria	Repentino	Gradual
Hipertensión	+++	+
Actividad de la aminotransferasa	↑	N

Anti-dsDNA: anticuerpos anti-doble cadena de ADN

Apéndice IX: Escala SLEPDAI

FECHA:

NOMBRE:

Apéndice IX: Escala SLEPDAI

Puntuación	SLEPDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir eclampsia, causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánicocerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo. Descartar parálisis de Bell.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos. Descartar preeclampsia y eclampsia.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis y eclampsia.
8		Vasculitis	Eritema palmar, ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.

4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas. Descartar sangrado debido a problemas placentarios.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h. Descartar preeclampsia.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas. Excluir la alopecia normal del posparto.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio. El complemento está normalmente elevado durante el embarazo.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ . Descartar preeclampsia, Sd.HELLP y trombocitopenia incidental del embarazo.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	