



Trabajo fin de grado:
Asociaciones clínicas de los
anticuerpos anti-Ro./
Clinical associations of anti-
Ro antibodies.

AUTOR: ANA SUÁREZ-SARO FERNÁNDEZ

DIRECTOR: DR. MARCOS LÓPEZ HOYOS.

CO-DIRECTOR: DR. VÍCTOR MARTÍNEZ TABOADA.

GRADO EN MEDICINA.

SANTANDER, JUNIO 2020

Tabla de contenido

1. RESUMEN:	3
PALABRAS CLAVE:	4
2. ABREVIATURAS:	5
3. INTRODUCCIÓN:	6
4. SISTEMA RO/LA:	6
4.1. ANTÍGENOS RO-60 kDA, RO-52 kDA Y LA	7
5. DETECCIÓN DE LOS AUTOACS ANTI-RO/LA	8
5.1. INDICACIONES PARA DETECTAR AUTOACS ANTI-RO/LA:	9
5.2. PREDICTORES DE ENFERMEDAD Y DETERMINANTES DEL PRONÓSTICO:	9
6. ASOCIACIONES CLÍNICAS:	9
6.1. LUPUS ERITEMATOSO:	10
6.1.1. <i>Lupus eritematoso sistémico:</i>	10
6.1.2. <i>Lupus eritematoso subcutáneo. (SCLE)</i>	13
6.1.3. <i>Lupus neonatal.</i>	13
6.2. RELACIÓN DE LOS AUTOACS ANTI-RO CON OTROS PROBLEMAS OBSTÉTRICOS:	14
6.3. SÍNDROME DE SJOGREN:	15
6.4. MANIFESTACIONES CARDÍACAS DE LOS AUTOACS ANTI-RO:	17
6.4.1. <i>Mecanismos patogénicos de las alteraciones de la conducción cardíaca relacionadas con los autoAcs anti-Ro:</i>	17
6.4.2. <i>Mecanismos patogénicos de prolongación del QT relacionados con los autoAcs anti-Ro.</i>	18
6.5. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP):	19
6.6. ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO:	20
6.7. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS:	20
6.7.1. <i>Dermatomiositis (DM):</i>	20
6.7.2. <i>Miopatía necrosante inmunomediada:</i>	21
6.7.3. <i>Miositis por cuerpos de inclusión:</i>	21
6.7.4. <i>Miositis overlap:</i>	21
6.7.5. <i>Polimiositis(PM)</i>	22
6.8. ARTRITIS REUMATOIDE.	22
7. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE LOS AUTOACS ANTI-RO52 Y ANTI-RO60:	22
7.1. ESTUDIO 1:	23
7.2. ESTUDIO 2:	23
8. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:	24
9. HIPÓTESIS:	25
10. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	25
11. MATERIALES Y MÉTODOS:	25
12. RESULTADOS	26
12.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA COHORTE:	26
12.2. GRUPOS DE ESTUDIO EN FUNCIÓN DE LA REACTIVIDAD DE LOS AUTOACS A RO60 Y/O RO52:	27
12.3. ASOCIACIONES CLÍNICAS DE LOS DISTINTOS AUTOACS	27
12.4. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE AUTOACS ANTI-RO Y EL DESARROLLO DE BLOQUEO CARDÍACO CONGÉNITO EN CANTABRIA.	29

12.5. PREVALENCIA DE PATOLOGÍA CARDÍACA EN LA EDAD ADULTA	30
12.6. FRECUENCIA DE ABORTOS DE REPETICIÓN EN LOS DISTINTOS GRUPOS DE AUTOACS.	31
13. DISCUSIÓN:	32
14. CONCLUSIONES:	34
15. BIBLIOGRAFÍA	35
16. ANEXO 1.	38

1. RESUMEN:

Objetivos: Los autoanticuerpos (autoAcs) anti-Ro son un tipo de autoAcs que se pueden detectar en pacientes con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o el síndrome de Sjögren. Los autoAcs anti-Ro están dirigidos frente a dos subunidades Ro52 y Ro60. La detección de estos autoAcs en la práctica clínica habitual se realiza de forma conjunta, sin embargo, en la literatura, la clínica y las asociaciones inmunológicas parecen diferentes dependiendo de las subunidades de complejo anti-Ro presentes (anti-Ro52 y/o anti-Ro60). Presentamos este trabajo con el objetivo de demostrar la utilidad de la detección separada de ambas subunidades del complejo Ro (Ro60/Ro52) asociadas a diferentes patologías, la relación de estos autoAcs con patología obstétrica y con el desarrollo de patología cardíaca en edad adulta.

Materiales y métodos: Para alcanzar estos objetivos, junto a la revisión exhaustiva de la literatura, se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron 372 mujeres con al menos una determinación positiva para los autoAcs anti-Ro. El número de pacientes revisados fue de 133 de acuerdo a las limitaciones en el número de test disponibles para la subunidad Ro52. De los 133 pacientes analizados 87 fueron positivos para ambas subunidades (Ro60/Ro52) (65,4%), los 46 sueros restantes fueron negativos para la subunidad Ro52 (34,6%).

Conclusiones: La subunidad más frecuente frente a la que se dirigen los autoAcs anti-Ro es la Ro-60. Con respecto al tipo de conectivopatía asociada a la presencia de autoAcs anti-Ro, el lupus eritematoso sistémico fue el diagnóstico más frecuente en ambos grupos de pacientes. Además, las pacientes que presentaron de forma simultánea positividad para las subunidades Ro52 y Ro60, tenían con mayor frecuencia una conectivopatía asociada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de aborto de las pacientes con autoAcs anti-Ro60+/Ro-52+ y las que tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52-. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación de las pacientes con autoAcs anti-Ro60+/Ro-52+ con respecto a las que tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52- en el desarrollo de cardiopatía en la edad adulta. Los resultados obtenidos son la base para la realización de un estudio con una población más amplia.

ABSTRACT:

Objectives: Anti-Ro autoantibodies (autoAbs) are a type of autoAbs that can be present in patients with autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus or Sjögren's syndrome. Anti-Ro autoAbs are specific against two subunits called anti-Ro52 and anti-Ro60. The separate detection of these

autoAbs in the clinical practice is very unusual. However, in the literature, the clinical and immunological associations seem to be different from the both subunits of the anti-Ro system (anti-Ro52 and/or anti-Ro60). We present this work with the aim of demonstrating the clinical utility of the separate detection of both subunits of the Ro complex (Ro60/Ro52). Specifically, we searched for the relation of these autoAbs with obstetric pathology and the relation with cardiac disorders in adults.

Methods: Together with the systematic review of the literature, we propose a retrospective cohort study that included 372 women with at least one positive determination for anti-Ro autoantibodies. The number of the women at the study was 372, but we could only study 133 of them according to the limitations in the available number of tests for the anti-Ro52 subunit. Of the 133 women studied 87 were positive for both subunits (Ro60/Ro52) (65.4%), whereas the remaining 46 women were negative for the Ro52 subunit (34.6%).

Conclusions: The most frequent subunit of the anti-Ro autoantibody complex is Ro60. Regarding the type of connective tissue disease associated with the presence of anti-Ro autoantibody, systemic lupus erythematosus was the most frequent diagnosis in both groups of patients. In addition, patients that are simultaneously positive for the Ro52 and Ro60 subunits had a higher frequency of associated connective tissue disease. No statistically significant difference was found between the abortion rates of patients with autoantibodies anti-Ro60+/anti-Ro52+ and those with anti-Ro60+/anti-Ro52-. We neither found an association between heart disease involvement in adulthood and the different subunits of autoAbs anti-Ro we could not find statistically significant differences. Our results must be confirmed in a bigger sample cohort.

PALABRAS CLAVE:

autoAbs anti-Ro52, autoAbs anti-Ro60, enfermedades autoinmunes, Síndrome de Sjögren, lupus eritematosos sistémico

KEY WORDS:

anti-Ro52 antibodies, anti-Ro60 antibodies, autoimmune disease, Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus

2. ABREVIATURAS:

- Autoanticuerpos: autoAcs
- Antígenos: Ags
- Lupus eritematoso sistémico: LES
- Síndrome de Sjögren: SS
- Esclerosis sistémica: SSc
- Artritis reumatoide: AR
- Miopatías inflamatorias :MII
- Vasculitis sistémicas: VS
- Colangitis biliar primaria: CBP
- Enfermedad pulmonar intersticial: EPI
- Bloqueo cardíaco congénico: BCC
- bloqueo auriculoventricular:BAV
- Ro-ribonucleoproteínas: R-RNP
- Tripartite Motif Protein: TRIM
- inmunofluorescencia indirecta:IIF
- ADN bicatenario: ADN-ds
- Dermatomiositis: DM
- Polimiositis: PM
- Comité de Ética de Investigación con Medicamentos de Cantabria: CEIm de Cantabria.
- Autoanticuerpos anti-centrómero: ACA

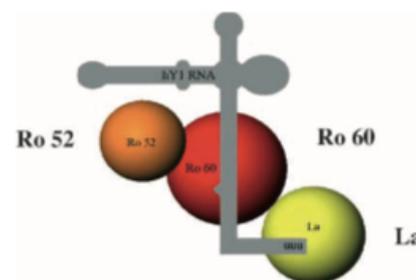
3. INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades autoinmunes sistémicas se caracterizan por desarrollar anticuerpos contra autoantígenos. (Yoshimi R., 2012) Estos autoanticuerpos (autoAcs) son un grupo heterogéneo de Acs que se pueden detectar en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes como son el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Sjogren (SS), la esclerosis sistémica (SSc), la artritis reumatoide (RA), las miopatías inflamatorias idiopáticas (MII) y las vasculitis sistémicas (VS). (Menéndez A. Gómez J., 2013) (Pérez D. G. B.-M., 2017)

Dentro de todos los autoAcs, aquellos dirigidos frente a los antígenos ENA (*Extractable Nuclear Antigens*) son componentes citoplasmáticos y nucleares solubles con mas de 100 antígenos descritos. Los antígenos principales que se detectan en los laboratorios de Inmunología son: Ro/SSA, La/SSb, Sm , U1-RNP, Scl-70 (topoisomerasa I) y Jo1. Los autoAcs Anti-Ro/SSA y anti-La/SSB son los autoAcs que más se detectan frente a ENA y se han asociado clásicamente con el LES, SS, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal (Yoshimi R., 2012) Aunque ambos siempre se han considerado parte del sistema anti-Ro hoy en día se ha demostrado que sus antígenos son diferentes y que están localizados en diferentes compartimentos celulares. Además, los autoAcs anti-Ro se pueden dirigir a dos subunidades de distinto peso molecular, anti- Ro60(60 KDa) y anti-Ro52 (52 KDa), que se han asociado con diferentes manifestaciones clínicas. Por todo ello, a nivel general, podemos concluir que anti-Ro60 se relaciona con procesos autoinmunes principalmente LES y SS, mientras que anti-Ro52 tiene un espectro clínico más amplio entre los que se encuentran el SS, la SSc, las enfermedades autoinmunes hepáticas y la miositis, en esta última se ha considerado un marcador independiente. En el SS, en la miositis, en la colangitis biliar primaria (CBP) y en las hepatitis autoinmunes la presencia de anti-Ro52 se relaciona con una mayor gravedad clínica. Por otra parte, esta reactividad anti-Ro está fuertemente asociada con el bloqueo cardíaco congénito (BCC) en el lupus neonatal y con la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Aparte de las enfermedades autoinmunes anti-Ro52 se ha detectado en otras enfermedades no autoinmunes como en infecciones y neoplasias. (Menéndez A. Gómez J., 2013) Estas diferencias tanto inmunológicas como clínicas hace pensar en la utilidad en la detección separada de los autoAcs anti-Ro52 y anti-Ro60. (Robbins A., 2019.)

4. SISTEMA Ro/La:

El sistema Ro/La es considerado un complejo antigénico heterogéneo constituido por tres proteínas diferentes (52kDa Ro, 60kDa Ro y La) unidas por enlaces no covalentes y cuatro partículas pequeñas de RNA (Figura 1). El conjunto completo se conoce como ribonucleoproteína Ro/La (RNP-Ro/La). (Franceschini F., 2005)



Inicialmente este sistema se describió como antígenos (Ags) contenidos en extractos de glándulas salivales y lacrimales que reaccionaban frente al suero de los pacientes afectados por SS. En 1979 se demuestra que Ro y La son idénticos antigénicamente a SSA y SSB descritos en el LES, y desde ese momento pasan a denominarse Ro/SSA y La/SSB. (Franceschini F., 2005)

Figura. 1: Sistema Ro/La RNA. (Franceschini F., 2005)

En 1981, Lerner et al. (Lerner MR, 1981) demostraron que los antígenos Ro se asocian con ARN citoplasmático pequeño y forman Ro-ribonucleoproteínas (R-RNP). Más tarde se descubre que los antígenos Ro están formados por dos proteínas diferentes, Ro60 y Ro52. Además, en 1988 se demuestra que la proteína de 52 kDa, llamada Ro52, era parte de los antígenos Ro, y tres años después se clonó el ADNc de Ro52 humano. (Franceschini F., 2005)

4.1. Antígenos Ro-60 kDa, Ro-52 kDa y La

También llamado TROVE2 en humanos, el gen Ro60 tiene un tamaño aproximado de 32 kb, ubicado en el cromosoma 19. Ro 60 es un componente proteínico del complejo de ribonucleoproteína citoplasmática (complejos hY-ARN) que pueden unirse a ARN no codificante mal plegado, probablemente participando en su degradación final. También parece tener una función importante en la supervivencia celular después de la irradiación ultravioleta. (Franceschini F., 2005) (Robbins A., 2019.)

El antígeno Ro-52, también llamado TRIM21. El gen Ro52 tiene un tamaño de 8.8 kb, ubicado en el cromosoma 11 Ro52 corresponde a TRIM 21, formando parte de la familia Tripartite Motif Protein (TRIM). Está implicada en la ubiquitinación de proteínas, estados proinflamatorios (intelectina 2) y mecanismos de apoptosis. (Franceschini F., 2005) (Robbins A., 2019.)

La es un antígeno de 47 kDa muy abundante en todas las células de organismo y se encuentra unido a los productos sintetizados por la ARN polimerasa III que incluyen una gran variedad de ARN no codificantes y ARN de origen viral.

Varios estudios mostraron que los epítomos de las proteínas Ro52 y Ro60 tienen una dependencia conformacional diferente. En la proteína Ro52, la mayoría de los sueros reconocen epítomos lineales en la molécula desnaturalizada, generalmente ubicada en el sitio de la cremallera de leucina y no expresada en la superficie de la proteína nativa. Por otro lado, los epítomos reconocidos por los autoAcs anti-Ro60 son altamente conformacionales y los autoAcs pierden capacidad de unión a la proteína desnaturalizada. Estas diferencias moleculares y genéticas, confirmadas por el análisis de la partícula ribonuclear purificada Ro, respaldan la hipótesis de que el Ro 52kDa no se unía directamente a los ARN y que no es un componente estable del complejo Ro-RNP. De hecho, los autoAcs anti-Ro 52 inmunoprecipitan el complejo Ro-RNP solo en presencia de los autoAcs anti-60. (Franceschini F., 2005)

Por todo ello se permite concluir con que Ro52 es un autoAc independiente y, por tanto, los autoAcs anti-Ro52 pueden aparecer sin la presencia concomitante

de autoAcs anti-Ro60 en las enfermedades sistémicas autoinmunes. Por ello muchos grupos de investigación propugnan la importancia y la utilidad en la práctica clínica de la detección separada de los autoAcs anti-Ro52 y anti-Ro60 en determinados tipos de enfermedades. Aunque todavía no se ha demostrado el papel que desempeñan estos anticuerpos en las enfermedades autoinmunes se postula que los autoAcs anti-Ro60 tienen un papel directo en el daño a los tejidos. (Franceschini F., 2005)

A día de hoy se desconoce cuales son los desencadenantes de los autoAcs anti-Ro. Existen algunas teorías, todavía a estudio, que explican como algunos epítomos lineales de la subunidad Ro-60 kDa comparten secuencias peptídicas con la nucleocápside proteica del virus de la estomatitis vesicular y, en animales de laboratorio, se ha demostrado que tras la inoculación de la nucleocápside se desarrollan autoAcs anti-Ro 60 kDa. Esto sugiere que algunas infecciones virales podrían desencadenar la aparición de estos autoAcs. (Bonilla, 2018)

5. DETECCIÓN DE LOS AUTOACS ANTI-RO/LA

El método de elección en la detección de los ANA es el ensayo por inmunofluorescencia indirecta (IIF) en la línea de carcinoma laríngeo HEp-2, puesto que permite la detección de una gran cantidad de antígenos nucleares y citoplasmáticos. Sin embargo, el ensayo IIF tiene algunas desventajas en cuanto a que es laborioso y requiere una gran cantidad de tiempo en las diluciones y experiencia en la determinación de los patrones de tinción. Además, otra de las desventajas es su falta de especificidad ya que los podemos encontrar en otras enfermedades autoinmunes, en infecciones, tumores e incluso en individuos aparentemente sanos. (Pérez D. G. B.-M., 2017)

Los autoAcs anti-Ro52, anti-Ro60 y anti-La se detectaban clásicamente por técnicas de inmunodifusión doble y contrainmunolectroforesis, pero han sido superadas por sistemas automáticos de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Estos métodos brindan gran sensibilidad puesto que detectan concentraciones bajas de autoAcs, a costa de ganar sensibilidad estas técnicas pierden especificidad debido a que detectan autoAcs de baja afinidad menos relevantes desde el punto de vista clínico. (Defendenti C, 2011)

La tecnología multiplex (*BioPlex 2200*) tiene muchas ventajas en la detección de autoAcs con respecto a la IIF. Por un lado, aumenta la sensibilidad en pacientes sanos y en pacientes con enfermedades autoinmunes tratadas. Por otro lado, permite detectar autoAcs de forma más precoz que la IIF. Diversos estudios han demostrado que la tecnología multiplex permite detectar autoAcs en paciente asintomáticos años antes de que desarrollen EA lo que puede ayudar a reducir el impacto de estas enfermedades. (Pérez D. G. B.-M., 2017)

Sin embargo, estas tecnologías y otras más recientes basadas en inmunoquimioluminiscencia sólo estudian especificidades concretas con que se tapizan los soportes sólidos de micropartículas. En cambio, las células HEp-2 suponen un array antigénico con más de 80 especificidades y hasta 29 patrones de tinción. (Andrade LEM, 2015)

5.1. **Indicaciones para detectar autoacs anti-Ro/La:**

La decisión de realizar pruebas para detectar estos autoAcs depende de la clínica del paciente. Los pacientes en los que está indicado realizar esta prueba son: (Blonch, The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen antibody systems, 2020)

- Pacientes con síntomas que sugieren un SS, como son la xerostomía, queratoconjuntivitis seca...
- Mujeres con LES o SS que desean quedarse embarazadas.
- Mujeres, con o sin EA, con antecedentes de hijo/s con bloqueo cardíaco congénito u otra manifestación de lupus neonatal.
- Mujeres ANA positivas que deseen quedarse embarazadas.

Como puede observarse las indicaciones para la detección de autoAcs son secundarias a una sospecha clínica por parte del facultativo especialista. (Blonch, The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen antibody systems, 2020)

5.2. **Predictores de enfermedad y determinantes del pronóstico:**

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes se caracterizan por tener una etapa preclínica que se caracteriza por una elevación de los autoAcs meses o años antes de los primeros síntomas de la enfermedad. Por tanto, detectar ciertos autoAcs en grupos de pacientes de riesgo puede ayudar a predecir el desarrollo de enfermedades autoinmunes específicas. Esta anticipación a la aparición de la enfermedad ofrece una posibilidad de cambiar la evolución y el pronóstico de la misma. Con respecto a los autoAcs anti-Ro, existe una clara asociación entre su aparición preclínica y un aumento del riesgo de desarrollar SS y LES en individuos susceptibles. La detección preclínica de autoAcs anti-Ro supone un riesgo 15 veces mayor de desarrollar LES y 10 veces mayor de desarrollar SS. Además, la detección precoz en ambas enfermedades suponer una mejoría en el pronóstico. (Jonsson R, 2013)

6. **ASOCIACIONES CLÍNICAS:**

Los autoAcs anti-Ro pueden estar presentes en pacientes con enfermedades autoinmunes entre las que se incluyen el LES, SS, miopatía inflamatorias, enfermedad mixta del tejido conectivo, artritis reumatoide, etc... Además, las mujeres con autoAcs anti-Ro positivos tienen un riesgo mayor de tener un hijo con lupus neonatal. Los autoAcs anti-Ro pueden ser los únicos autoAcs presentes en muchos de los pacientes. Además, como se ha mencionado previamente, se ha demostrado que estos autoAcs se pueden detectar antes de que se desarrolle la enfermedad como es el caso del LES o del SS. Los autoAcs frente a SSA/Ro y SSB/La son el sistema de autoAcs que más se encuentra en pacientes con SS. (Blonch, 2019) Diversos estudios han demostrado que los autoAcs anti-Ro están presentes aproximadamente un 75% de pacientes con LES y un 94% de pacientes con SS. Aproximadamente un 10% de paciente con LES y SS son también anti-La/SSB positivos. (Costa M. Barreto M., 2008)

6.1. LUPUS ERITEMATOSO:

El lupus eritematoso es una enfermedad inflamatoria del tejido conectivo que se caracteriza por la presencia de autoAcs, formación de inmuno complejos y una pérdida de la tolerancia inmune.

6.1.1. Lupus eritematoso sistémico:

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune de etiología desconocida que puede afectar a cualquier órgano. (Wallace D.J., 2019) Tiene una prevalencia más alta en mujeres de mediana edad presentándose en las 3^o-4^o década de la vida (Jatwani S, 2020). Es una enfermedad que siempre se acompaña de la producción de autoAcs. (Yoshimi R., 2012). De hecho, se ha demostrado que estos autoAcs contribuyen directamente en los cambios patológicos de la enfermedad. (Emad. Y. Gheita T., 2018)

- Manifestaciones clínicas:

- Síntomas constitucionales como fatiga, fiebre y pérdida de peso. Estos síntomas están presentes en la mayoría de los pacientes con LES. La fatiga es una queja frecuente que aparece en el 80-100%. (Wallace D.J., 2019)
- Artritis y artralgiás, se encuentran en más del 90% de los pacientes con LES y son unas de las primeras manifestaciones de la enfermedad. La artritis es migratoria, poliarticular y simétrica, puede ser dolorosa pero no suele causar deformidad en los pacientes. (Wallace D.J., 2019)
- Afectación mucocutánea, la más característica de los pacientes con LES es una erupción facial que se conoce como eritema en “alas de mariposa”. Se trata de un eritema que se distribuye por las mejillas y la nariz (respetando los pliegues nasogenianos) que aparece tras la exposición solar. (Wallace D.J., 2019)
- Afectación cardíaca. La pericarditis con o sin derrae es la manifestación más frecuente del LES, ocurre en un 25% de los pacientes. (Wallace D.J., 2019)
- Fenómeno de Raynaud está presente en el 50% de los pacientes con LES. (Wallace D.J., 2019)
- Vasculitis. Se estima que la presencia de vasculitis en los pacientes con LES es del 11-36%. (Wallace D.J., 2019)
- Patología tromboembólica, se trata de una complicación de la enfermedad que se produce principalmente en el contexto de autoacs antifosfolípido. (Wallace D.J., 2019)
- Afectación renal, aparece en aproximadamente un 50% de los pacientes y es una de las causas más importantes de mortalidad en estos pacientes. (Wallace D.J., 2019)
- Afectación pulmonar que incluye: pleuritis, neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar y hemorragia alveolar. (Wallace D.J., 2019)
- Afectación neuropsiquiátrica, incluye un amplio número de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas. (Wallace D.J., 2019)

- Alteraciones hematológicas, la anemia de trastornos crónicos es la anemia más frecuente en los pacientes con LES. (Wallace D.J., 2019)
 - Afectación oftalmológica, suele aparecer en el contexto de un SS secundario. Se caracteriza por una queratoconjuntivitis seca. (Wallace D.J., 2019)
 - Otras complicaciones entre las que se incluyen las inmunodeficiencias, síndrome antifosfolípido, fibromialgia, osteonecrosis, osteoporosis, infecciones, otras enfermedades autoinmunes... (Wallace D.J., 2019)
- Criterios de clasificación:

Se han desarrollado varios criterios de clasificación para el LES. Los criterios más recientes son los criterios EULAR/ACR 2019: criterios de clasificación de la liga Europea contra el Reumatismo (*EULAR*)/ *American College of Rheumatology (ACR)* (*Tabla 1*). Estos criterios se desarrollaron para mejorar la detección del LES de inicio temprano, así como para mejorar la sensibilidad y la especificidad de los criterios anteriores. (Wallace D.J., 2019)

La clasificación para el LES requiere la presencia de ANA positivos como criterio de entrada. Los criterios adicionales consisten en siete categorías clínicas (constitucionales, mucocutáneas, musculoesqueléticas, neuropsiquiátricas, serosas, hematológicas y renales) y tres categorías inmunológicas (autoAbs antifosfolípidos, proteínas del complemento y autoAbs específicos para LES), cada una de las cuales tiene un peso de 2 a 10. Los pacientes se clasifican como LES cuando obtienen una puntuación igual o mayor a 10 puntos. La sensibilidad de estos criterios es el 96,1% con una especificidad del 93,4%. (Wallace D.J., 2019)

Tabla 1: Modificación de 2019 (ARINGER, 2019)

Manifestaciones clínicas	Puntos
<i>Manifestaciones constitucionales</i>	
Fiebre	2
<i>Manifestaciones mucocutáneas</i>	
Alopecia	2
Úlceras orales	2
Lupus cutáneo subagudo o lupus discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
<i>Manifestaciones musculoesqueléticas</i>	
Sinovitis o dolor en al menos 2 articulaciones	6
<i>Manifestaciones neuropsiquiátricas</i>	
Delirios	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
<i>Serositis</i>	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
<i>Manifestaciones hematológicas</i>	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4

Hemólisis autoinmune	4
<i>Manifestaciones renales</i>	
Proteinuria mayor 0,5g/24horas	4
Nefritis lúpica clase II o V	8
Nefritis lúpica clase III o IV	10

Parámetros inmunológicos	Puntos
<i>Anticuerpos antifosfolípidos</i>	
Anticardiolipin IgG mayor 40 GLP	2
O anti-b2GLP1 IgG mayor 40 unidades	
O anticoagulante lúpico	
<i>Complemento</i>	
C3 o C4 bajo	3
C3 y C4 bajo	4
<i>Anticuerpos altamente específicos</i>	
Anti-dsDNA anticuerpos	6
Anti-Sm anticuerpos	6

Los Acs contra el ADN bicatenario (ADN-ds) están estrechamente relacionados con las manifestaciones clínicas y parecen tener un papel directo en la patogénesis. (Emad. Y. Gheita T., 2018) Con respecto a los autoAcs anti-Ro se ha visto que se asocian con la aparición de fotosensibilidad, vasculitis cutánea (púrpura palpable) y alteraciones a nivel hematológico (anemia, leucopenia y trombocitopenia). (Yoshimi R., 2012) Además, esos autoAcs también se han asociado con una artropatía no erosiva llamada artropatía de Jaccoud. Otros estudios comentan la relación de estos autoAcs con una forma de presentación tardía del LES que definen como la aparición de síntomas a partir de los 50 años. Esta presentación tardía se caracteriza por un aumento de síntomas neurológicos, pulmonares intersticiales y menos síntomas renales. (Franceschini F., 2005)

Por otro lado, autoAcs contra ENA se detectan años antes del diagnóstico de LES. Además, la aparición de estos autoAcs en pacientes con LES tiende a seguir un curso predecible, con una acumulación progresiva de autoAcs específicos antes del inicio de los síntomas. (Emad. Y. Gheita T., 2018)

En un estudio que comprendía una cohorte de 70 pacientes con LES y en el que el objetivo era buscar posibles correlaciones de autoAcs contra ENA con manifestaciones clínicas e índices de actividad de la enfermedad se demostró que los autoAcs anti-Ro/SSA se correlacionaron positivamente con visión borrosa ($p=0,003$), dolor de cabeza y negativamente con C3 ($p=0,003$). Además, los autoAcs anti-Ro se correlacionaron significativamente con los autoAcs anti-La ($p=0,001$) pero no los autoAcs anti-RNP ni anti-Sm. (Emad. Y. Gheita T., 2018)

Por lo tanto, este estudio concluye con que los autoAcs contra ENA están asociados con aspectos clínicos del LES y pueden desempeñar un papel en la evaluación de la actividad de la enfermedad. El estudio de estos ENA puede conducir a nuevos enfoques para las pruebas de diagnóstico y para establecer

una evaluación precisa de la actividad de la enfermedad (Emad. Y. Gheita T., 2018).

6.1.2. Lupus eritematoso subcutáneo. (SCLE)

Las manifestaciones dermatológicas constituyen uno de los criterios para el LES. Estas manifestaciones pueden encontrarse en el contexto de una afectación sistémica o de forma independiente dando lugar al lupus eritematoso cutáneo. Este se puede subdividir en tres categorías diferentes: lupus eritematoso cutáneo agudo, lupus eritematoso cutáneo subagudo y lupus eritematoso cutáneo crónico. (Jatwani S, 2020)

El SCLE es un tipo de LE cutáneo que se manifiesta como una erupción eritematosa simétrica fotosensible que afecta a áreas expuestas como la cara, el cuello, la parte superior de la espalda y los hombros. (Jatwani S, 2020)

Histopatológicamente se caracteriza por una hiperqueratosis moderada, dermatitis por infiltración de células T activadas y macrófagos e infiltración de monocitos en la dermis. Los estudios de inmunofluorescencia muestran depósitos granulares de IgG y de complemento en la unión dermoepidérmica en aproximadamente el 60% de los pacientes. Los autoAcs anti-Ro se han asociado fuertemente con el SCLE. (Jatwani S, 2020)

6.1.3. Lupus neonatal.

El lupus neonatal está causado por la transferencia placentaria al feto de autoAcs anti-Ro, anti-La y en menor grado anti-RNP maternos. Las madres de bebés con lupus neonatal pueden tener LES, SS o, simplemente, ser portadoras asintomáticas de estos autoAcs (Costa M. Barreto M., 2008). La incidencia de lupus neonatal es aproximadamente un 2% en madres con autoAcs en el SS, esta cifra aumenta hasta un 18-20% en los siguientes embarazos (Badri, 2019). En mujeres portadoras de ANA, principalmente subtipos de autoAcs anti-Ro y anti-La, la prevalencia de bloqueo auriculoventricular (AV) congénito se estima en 1-2% y el riesgo de recurrencia en un siguiente embarazo asciende hasta el 16-20%. (Yoshimi R., 2012) La mayoría de las mujeres permanecen asintomáticas durante el embarazo y solo tras el diagnóstico de bloqueo AV en el recién nacido se diagnostica de patología autoinmune a la madre. Se considera que la presencia de estos autoAcs (Anti-Ro y Anti-La) está estrechamente ligada al desarrollo del bloqueo cardíaco fetal. (Aparicio, 2012)

- Mecanismo de producción del bloqueo AV:

Los autoAcs (IgG) pasan la barrera placentaria a partir de la semana 14-16 mediante fijación a receptores Fc, siendo transportados por vacuolas a través de la célula trofoblástica y liberados por exocitosis a la sangre fetal. Las primeras manifestaciones del bloqueo AV suelen ocurrir entre la semana 20-24 de edad gestacional. Una vez en el feto los autoAcs se adhieren a los tejidos fetales, siendo las células musculares lisas y el sistema de conducción cardíaco su principal diana. Los autoAcs anti-Ro se han sugerido como desencadenante de patologías de los canales de sodio, potasio y calcio de base autoinmune.

(Lazzerini, 2016) Cuando llegan a la célula cardiaca, los autoAcs producen una reacción inflamatoria con degeneración fibrosa del sistema de conducción y del músculo cardiaco. Se ha descrito fibrosis y atrofia del nodo sinusal, fibrosis del septum atrial con evidencia de inflamación crónica, degeneración fibrosa del nodo AV e interrupción o división del haz de His y fibrosis del nodo AV. También parecen tener los autoAcs anti-Ro52 una reacción cruzada con el canal hERG. (Yuankun, 2015) Con respecto al miocardio, la presencia de una miocarditis generalizada llevaría a fibroelastosis con consiguiente insuficiencia cardíaca (Aparicio, 2012). Un mecanismo semejante podrían tener los autoAcs anti-receptos beta 1 adrenérgico causante de miocarditis y cardiomiopatía dilatadas. (Chera, 2019)

- Manifestaciones clínicas:

El lupus neonatal se manifiesta en un 40% con lesiones cutáneas, un 35% con afectación hepática y un 35% con alteraciones hematológicas. En un 25% de los neonatos se encuentran arritmias irreversibles, esta es la manifestación de la enfermedad más peligrosa y con mayor mortalidad. (Badri, 2019)

Con respecto a las manifestaciones cutáneas muchas veces están infradiagnosticadas ya que se relacionan con infecciones de piel o eccemas, especialmente en madres asintomáticas. El 90% de los neonatos presentan fotosensibilidad en los dos primeros días de vida. Las lesiones cutáneas se caracterizan por un rash superficial inflamatorio que se describe como una mácula anular o un eritema elíptico que se puede encontrar en diversas localizaciones. (Badri, 2019)

Las alteraciones hematológicas más frecuentes en el lupus neonatal son la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia. No obstante, estas manifestaciones suelen ser transitorias. En un 20% de los casos los neonatos presentan hepatomegalia/esplenomegalia asintomática. (Badri, 2019)

Como hemos dicho, en el espectro clínico del lupus neonatal se encuentran las arritmias irreversibles, principalmente el bloqueo congénito AV completo. También podemos encontrar bloqueo AV transitorio de primer grado, prolongación del intervalo QT, bradicardia sinusal, miocardiopatía y fibroelastosis endocardial. (Costa M. Barreto M., 2008)

Para la evaluación de las patologías cardíacas fetales se puede realizar un ecocardiograma fetal. Normalmente las arritmias durante embarazo se pueden diagnosticar a partir de la semana 18 del mismo, sin embargo, se han descrito casos a las semanas 16 y 17 de embarazo. Por ese motivo se recomienda el cribado a las 16 semanas de gestación a aquellas mujeres con autoAcs del SS o con antecedentes de hijos con lupus neonatal. (Badri, 2019)

6.2. RELACIÓN DE LOS AUTOACS ANTI-RO CON OTROS PROBLEMAS OBSTÉTRICOS:

Como hemos dicho, la relación entre los autoAcs anti-Ro y la morbilidad fetal en forma de lupus neonatal y bloqueo AV congénito están bien descritas en la literatura. (N Seta M. Y., 2003) (Z. Hussein S, 2011) (Aparicio, 2012) Sin embargo, la relación de estos autoAcs con otras patologías obstétricas está todavía en estudio. (Robbins A., 2019.) Los resultados de los estudios en la literatura médica se resumen a continuación.

La edad en el momento del parto es mayor en mujeres con SS que en mujeres control, lo cual se relacionó a un mayor retraso en la concepción. Además, en las mujeres con SS existe una mayor incidencia de partos pretérmino por cesárea. Los hijos de las mujeres con SS tienen mayor incidencia de bajo peso con respecto a la población de control. (Z. Hussein S, 2011) (Priori R., 2013)

Un estudio demuestra que la presencia de autoAcs anti-Ro se relaciona con niveles elevados de inmunoglobulina E (IgE). El aumento de los niveles de IgE parece ser un predictor de aborto en mujeres con autoAcs anti-Ro positivos. (N Seta M. Y., 2003) Se propone el estudio de IgE para predecir abortos en mujeres con autoAcs anti-Ro positivos. (Sekigawa I., 2008)

Un estudio prospectivo con 100 mujeres con autoAcs anti-Ro positivos demostró que la mortalidad neonatal era mayor en estas pacientes, independiente del bloqueo AV. (Priori R., 2013)

Aunque la información es muy limitada, los estudios publicados no encuentran una relación clara entre la presencia de los autoAcs anti-Ro y las complicaciones obstétricas. No obstante, puede existir una mayor incidencia de parto pretérmino y de recién nacidos con bajo peso. Por lo tanto, se recomiendan más estudios para esclarecer la relación entre los autoAcs anti-Ro y problemas obstétricos. (Z. Hussein S, 2011) (Sekigawa I., 2008) (Priori R., 2013)

6.3. SÍNDROME DE SJOGREN:

El Síndrome de Sjogren (SS) primario es una enfermedad inflamatoria autoinmune sistémica que se caracteriza por una disminución de la función de las glándulas salivares y lacrimales produciendo sequedad a nivel de los ojos y la boca. Además, esta enfermedad puede afectar a múltiples órganos dividiendo las manifestaciones que produce en dos grandes grupos: manifestaciones glandulares exocrinas y las manifestaciones extraglandulares. El SS tiene una relación hombre mujer 1:9 y su pico de incidencia se encuentra a los 50 años. (A.Criswell, 2018) (Jatwani S, 2020)

- Manifestaciones clínicas:

La característica más importante de este síndrome es que se trata de una exocrinopatía que da lugar a las manifestaciones clínicas principales: sequedad de boca y ojos, fatiga y artromialgias. Estos tres síntomas se encuentran en más del 80% de los pacientes con esta enfermedad y tienen repercusiones importantes en la vida de los pacientes como el caso de la fatiga que conduce a los pacientes a una disminución en la productividad laboral. Esta enfermedad

puede debutar de forma aislada o en asociación con otras enfermedades autoinmunes organoespecíficas como la tiroiditis, la cirrosis biliar primaria o la colangitis, en este caso se denomina Síndrome de Sjogren (SS) primario. Por otro lado, el término SS secundario se usa cuando la enfermedad aparece en asociación con otras enfermedades autoinmunes sistémicas como la AR, el LES, esclerodermia o dermatomiositis. (A.Criswell, 2018)

Las complicaciones sistémicas en el SS aparecen en un 30-40% de los pacientes. La infiltración linfocítica del epitelio de las glándulas exocrinas puede dar lugar a nefritis intersticial, colangitis biliar primaria autoinmune y bronquiolitis obstructiva. El depósito de complejos autoinmunes derivados de la hiperactividad de las células B puede dar lugar a manifestaciones como la púrpura palpable, glomerulonefritis asociada a crioglobulinemia, neumonitis intersticial y neuropatía periférica. Además, estos pacientes tienen un riesgo del 5-10% de desarrollar un linfoma de células B. (A.Criswell, 2018)

- Criterios de clasificación:

El SS es una enfermedad multisistémica con un gran abanico de formas de presentación. Esta heterogeneidad hace que no exista un “gold standard” para el diagnóstico del mismo. Por lo tanto, el desarrollo de unos criterios de clasificación ha sido un importante reto en esta enfermedad. Los criterios más recientes para el SS pertenecen al Colegio Americano de Reumatología (ACR-EULAR) (Tabla 2.) El diagnóstico de SS se define con una puntuación de 4 o más. Estos criterios se aplican a pacientes que tienen al menos un síntoma sugestivo de SS como por ejemplo la sequedad ocular. Estos criterios describen las características del SS y permiten utilizar un lenguaje común para hacer la comunicación científica del SS más homogénea favoreciendo así el intercambio de información. Sin embargo, estos nuevos criterios no diferencian el SS primario del SS secundario. (Jonsson R, 2013)

Tabla 2: Tabla 2: Criterios de clasificación ACR-EULAR 2018. Tabla modificada de: (A.Criswell, 2018)

Item	Puntuación
Score focus ≥ 1	3
Presencia de anticuerpos anti-SSA	3
Puntuación de tinción ocular SICCA de ≥ 5	1
Prueba de Schirmer de ≤ 5 mm por 5 min	1
Flujo salival total no estimulado de ≤ 1 ml por min	1

Como hemos dicho, el diagnóstico del SS se suele apoyar en los criterios de clasificación. Sin embargo, las complicaciones sistémicas nos pueden dar una pista para el diagnóstico. (A.Criswell, 2018)

Los autoAcs anti-Ro/SSA y La/SSB son los biomarcadores más importantes, por ello se han incluido en los criterios de clasificación de la enfermedad. En el SS, la prevalencia de los autoAcs dirigidos frente a Ro52 es del 70% mientras que los del Ro60 es del 40%. Otros biomarcadores que se pueden encontrar en el SS

son: ANA, factor reumatoide (FR), Acs anti-muscarínico tipo 3, calprotectina y la homocitrulina (A.Criswell, 2018) (Jonsson R, 2013)

En cuanto al tratamiento de esta patología, en los últimos ensayos clínicos se ha visto un beneficio de los agonistas muscarínicos (pilocarpina y cevimeline hidrocliclorida) para el tratamiento de la sequedad oral y para la mejoría de la sequedad ocular. El principal efecto secundario de estos agentes es la sudoración. (A.Criswell, 2018)

En ausencia de ensayos clínicos en pacientes con SS primario, las manifestaciones orgánicas graves se tratan con agentes inmunosupresores (prednisona, metotrexato, micofenolato, azatioprina y ciclofosfamida) y tratamientos biológicos, de acuerdo con las pautas utilizadas para el LES y otras enfermedades del tejido conectivo. (A.Criswell, 2018)

6.4. MANIFESTACIONES CARDIACAS DE LOS AUTOACS ANTI-RO:

Como hemos dicho anteriormente, la relación entre el bloqueo AV congénito y la presencia de autoAcs anti-Ro es bien conocida, esta relación se consideraba anecdótica después del nacimiento. Sin embargo, recientemente se han publicado nuevos casos de bloqueo AV en adultos con enfermedades del tejido conectivo. (Santos Pardo I., 2015)

6.4.1. Mecanismos patogénicos de las alteraciones de la conducción cardíaca relacionadas con los autoAcs anti-Ro:

El potencial de acción del sistema de conducción cardíaco depende de los canales de calcio. Existen dos tipos de canales de calcio: canales Tipo-L (long lasting) y Tipo-T (transient). Mientras que los canales de calcio tipo L se encuentran repartidos por todas las células de los miocitos, nodo AV y nodo sinusal, los canales Tipo-T se encuentran localizados en las células del nodo sinusal. Existen tres fenómenos que se han asociado con la patogénesis de las alteraciones de la conducción cardíaca relacionadas con los anticuerpos anti-Ro (Santos Pardo I., 2015):

1. Mimetismo molecular: los autoAcs anti-Ro52 se puede unir a los canales de calcio Tipo-L y Tipo-T y alterar la homeostasis intracelular del calcio. Este proceso da lugar a la apoptosis de las células. Los autoAcs anti-Ro60 son policlonales por lo tanto no todos tienen esta reactividad cruzada con los canales de calcio. Esto explica porque solo algunos pacientes presentan manifestaciones clínicas; por ejemplo, muchos pacientes con LES son positivos para anti-Ro-60 por lo tanto son menos susceptibles de padecer esta complicación. (Santos Pardo I., 2015)
2. Inducción de apoptosis: varios estudios han demostrado que Ro52 se distribuye por el citoplasma de las células durante la apoptosis. La agrupación de Ro52 en pequeñas vesículas superficiales de células apoptóticas permitiría su reconocimiento por parte del

sistema inmunitario y la síntesis de autoAcs contra él. Además, los autoAcs anti-Ro52 con complejos inmunes de células apoptóticas pueden inducir a los interferones tipo 1. Esta capacidad podría explicar la mayor susceptibilidad de los fetos al bloqueo cardíaco congénito inducido por los autoAcs anti-Ro52 ya que la apoptosis es un proceso continuo en el corazón fetal. (Santos Pardo I., 2015)

3. Inducción de fibrosis: los macrófagos pueden unirse a los cardiomiocitos opsonizados a través de sus FcR (fragmentos de receptores de inmunoglobulina cristalizables), que influyen en el fenotipo de los macrófagos y, por tanto, en el perfil de citoquinas que secretan. Los macrófagos con cardiomiocitos opsonizados muestran un perfil proinflamatorio e inducen la diferenciación de miocito a miofibroblasto, esto se relaciona con el desarrollo de fibrosis. (Santos Pardo I., 2015)

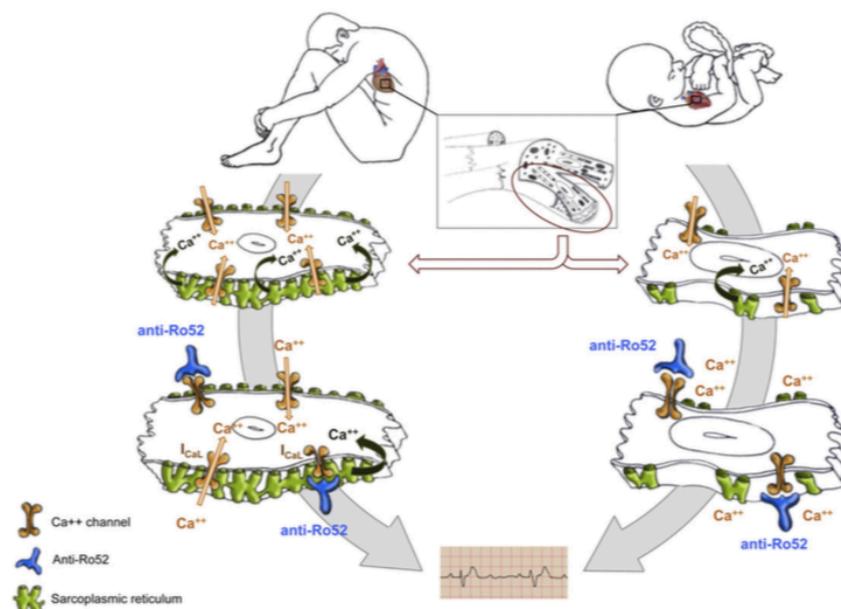


Figura. 2: Los anticuerpos anti-Ro/SSA 52 interactúan con los canales de calcio tanto en adultos como en fetos. (Santos Pardo I., 2015)

6.4.2. Mecanismos patogénicos de prolongación del QT relacionados con los autoAcs anti-Ro.

En base a la posible interacción autoAcs-canal iónico, Lazzerini et al. (Lazzerini, 2016) plantearon la hipótesis de que los títulos de autoAcs en la circulación estarían relacionados con la cantidad de canales de potasio bloqueados y por tanto con la duración del intervalo QT. Realizaron un estudio observacional con 25 pacientes anti-Ro positivos y 24 negativos con diferentes enfermedades del tejido conectivo, concluyendo que los intervalos QT corregidos más largos estaban relacionados con niveles más altos del autoAc en sangre. También encontraron que solo la subunidad anti-Ro52 estaba asociada con la

prolongación del intervalo QT (Santos Pardo I., 2015). Por lo tanto, este estudio de Lazzerini (Lazzerini, 2016) llegó a la conclusión de que los autoAcs anti Ro podrían representar un factor de riesgo para el desarrollo del *torsades de pointes* mediante la interacción con el canal de potasio por reacción cruzada. En el estudio se propone el análisis de anti-Ro en los pacientes con *torsades de pointes*, incluso en aquellos que no padecen enfermedades autoinmunes con el fin de que se puedan beneficiar de una terapia inmunomoduladora y, de esta manera, reducir el riesgo de desarrollar *torsades de pointes*. Es más, incluso se sugiere evitar ciertos tratamientos que prolongan el intervalo Q-T en pacientes con positividad para estos autoAcs (Lazzerini, 2016)

6.5. COLANGITIS BILIAR PRIMARIA (CBP):

La colangitis biliar primaria es una enfermedad autoinmune hepática que se caracteriza por una destrucción biliar, una colestasis progresiva y la evolución a una cirrosis hepática. Tiene un predominio en mujeres. Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de autoAcs antimitocondriales (AMAs) y una destrucción selectiva de los colangiocitos intrahepáticos, las células que forman el tracto biliar. (Lleo, 2017)

- Manifestaciones clínicas:

En el 20-60% de los pacientes el diagnóstico de CBP se hace sin síntomas. Los síntomas más frecuentes son la fatiga y el prurito. En la exploración física de estos pacientes podemos encontrar hiperpigmentación de la piel, hepatoesplonomegalia y xantelasmas por depósito de colesterol. En estadios más tardíos de la enfermedad aparece cirrosis hepática con sus complicaciones, como la hipertensión portal o la ictericia. (Lleo, 2017)

- Criterios diagnósticos: (Lleo, 2017)

1. Título de AMA mayor de 1:40
2. Fosfatasa alcalina 1,5 veces mayor del límite superior de normalidad más de 24 semanas
3. Histología hepática típica (destrucción del conducto hepático interlobular)

Los autoAcs AMA son el marcador serológico más específico de esta enfermedad, se detecta en más del 90% de los pacientes con CBP y puede aparecer antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. (Lleo, 2017)

Se realizó un estudio con 105 pacientes con CBP, 162 con enfermedad hepática autoinmune (hepatitis autoinmune tipo 1 y 2, colangitis esclerosante primaria), 30 LES y 50 donantes de sangre. La presencia general de anti-ENA en CBP fue del 30% siendo mayor a la de las hepatitis autoinmunes tipo 1 (2,5%). Los autoAcs anti-ENA más frecuente en la CBP fueron los anti-Ro52(28%). Los pacientes positivos para anti-Ro52 tenían, en el momento del diagnóstico, un estadio avanzado y niveles más altos de bilirrubina e IgM en comparación con los negativos. Los autoAcs anti-centrómero (ACA) se detectaron en el 21% de

los pacientes. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que en el contexto de enfermedades hepáticas autoinmunes, anti-Ro52 y ACA tiene una especificidad alta para la CBP y podrían ser de relevancia diagnóstica en casos con AMA negativos. Además, los autoAcs anti-Ro52 podrían identificar pacientes con CBP clínicamente avanzada. (A. Granito, 2007)

6.6. ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO:

La MCTD es un trastorno crónico mediado por el sistema inmunitario definido como la presencia combinada de suero con anticuerpos anti-RNP y características de conectivopatía indiferenciada (serositis, Raynaud, rash...). Para demostrar la relación de esta patología con los anti-Ro52 y anti-Ro60 se reclutaron muestras de 113 pacientes en las que los autoAcs anti-Ro 52 estaban presentes en un 29% y anti-60 en un 19%. Se realizó simultáneamente un TAC de alta definición en el que se vio fibrosis pulmonar en el 19% de los pacientes. Los autoAcs anti-Ro 52 se detectaron en el 50% de los pacientes con fibrosis pulmonar y en el 19% de los pacientes sin fibrosis pulmonar. Los autoAcs anti-Ro no se asociaron con otras manifestaciones clínicas tampoco los anti-Ro60. Por lo tanto, la conclusión del estudio fue que la presencia de autoAcs anti-Ro52 puede ser un marcador potencial para la presencia de fibrosis pulmonar en MCTD. (Gunnarsson R., 2016)

6.7. MIOPATÍAS INFLAMATORIAS:

Las miopatías inflamatorias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por una inflamación a nivel muscular. Además, estas enfermedades se pueden acompañar de otras manifestaciones extramusculares a nivel de la piel, pulmones y articulaciones. Hoy en día se reconocen cinco tipos de miopatía inflamatorias: la dermatomiositis, la miopatía necrosante inmunomediada, miositis por cuerpos de inclusión, miositis overlap y la polimiositis. (Selva-O'Callaghan A., 2018)

6.7.1. Dermatomiositis (DM):

La presentación típica de los pacientes con esta enfermedad es la debilidad muscular proximal y las manifestaciones cutáneas. Dentro de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad se encuentra un rash violáceo periorbital (rash en heliotropo) y unas lesiones eritematosas en las superficies extensoras de las articulaciones (pápulas de Gottron). En algunos pacientes también se encuentran otros síntomas como mialgias y prurito. (Selva-O'Callaghan A., 2018) (MC., 2015)

En la biopsia muscular de estos pacientes encontramos una atrofia perifascicular característica de esta enfermedad. Además, en la biopsia también encontramos otra característica típica de esta enfermedad como son los infiltrados celulares de células dendríticas, células B, células T CD4 y macrófagos. Estas células rodean a los vasos de medio calibre e invaden el perimisio. (Selva-O'Callaghan A., 2018) (MC., 2015)

Con respecto a los autoAcs de la DM se ha visto que el autoAc anti-Mi2 nuclear se asocia con las características clásicas de la enfermedad que hemos comentado antes (debilidad muscular y manifestaciones cutáneas). Otros autoAcs que se han relacionado con esta enfermedad son: autoAcs anti-NXP2, autoAcs anti-TIF1, autoAcs anti-SAE y autoAcs antiMDA5. (Selva-O'Callaghan A., 2018) (Betteridge Z, 2016)

6.7.2. Miopatía necrosante inmunomediada:

La miopatía necrosante inmunomediada es otro tipo de miopatía inflamatoria que se caracteriza por debilidad muscular proximal, patrón miopático en la electromiografía y, en la biopsia muscular encontramos necrosis o regeneración con mínimo infiltrado linfocitario. Las manifestaciones extramusculares de esta enfermedad son raras, aunque pueden tener afectación pulmonar y cardíaca. (Selva-O'Callaghan A., 2018) (Atanabe Y, 2016)

Los autoAcs que se relacionan con esta miopatía inflamatoria son los autoAcs anti-SRP y los autoAcs anti-HMGCR. (Selva-O'Callaghan A., 2018) (Atanabe Y, 2016)

6.7.3. Miositis por cuerpos de inclusión:

Como en las otras miopatías inflamatorias, los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión presentan debilidad muscular, elevación de los niveles de CPK (en menor cuantía) y un patrón miopático en la electromiografía. Sin embargo, la miositis por cuerpos de inclusión tiene una serie de características que la diferencian del resto de miopatías inflamatorias. La primera característica diferencial es que se trata de una miopatía frecuente en varones, mientras que el resto de las miopatías son más frecuentes en mujeres. La segunda característica es que suele afectar a pacientes mayores de 50 años mientras que el resto se desarrollan antes de los 50 años, incluso en niños. La tercera característica es la evolución de la enfermedad, esta miopatía tiene un curso lento apareciendo la debilidad muscular con el curso de los años. Las otras miopatías tienen una evolución más progresiva y rápida apareciendo la debilidad muscular en semanas o meses. La quinta característica es que suele afectar a la musculatura distal, mientras en las otras, como hemos dicho, hay una afectación de la musculatura proximal. Por último, esta miopatía no se ha asociado con autoAcs específico. Estos últimos están íntimamente relacionados con la toma de estatinas. (Selva-O'Callaghan A., 2018) (Rojana-Udomsart A, 2012)

6.7.4. Miositis overlap:

La miositis overlap es un tipo de miopatía autoinmune asociada a otras enfermedades del tejido conectivo. Las miopatías inflamatorias también se pueden presentar con manifestaciones de otras enfermedades autoinmunes como son el LES, RA, SS o ES. La mayoría de los pacientes tienen autoAcs que se a asocian a las características fenotípicas. (Selva-O'Callaghan A., 2018)

La forma más representativa de la miositis overlap es el síndrome antisintetasa. Los autoAcs más comunes en este síndrome son los autoAcs anti-Jo1, anti-PL7 y anti-PL12. Los pacientes que presenten estos autoAcs pueden clasificarse como síndrome antisintetasa. Las características que definen a este síndrome son: una miopatía inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, artritis, síndrome de Raynaud y lesiones hiperqueratóticas en los dedos. Además, estos pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas parecidas a las que describimos en la dermatomiositis. En la biopsia muscular del síndrome antisintetasa encontramos un aumento del número de fibras necróticas perifasciculares. (Selva-O'Callaghan A., 2018)

6.7.5. Polimiositis (PM)

La PM se define como la presencia de debilidad muscular, elevación de la CPK, patrón miopático en el electromiograma y un infiltrado inflamatorio con infiltrado de células T CD8 en la biopsia muscular. No se han encontrado autoAcs asociados por lo que el diagnóstico de esta enfermedad es de exclusión. (Selva-O'Callaghan A., 2018) (Chahin N, 2008)

Con respecto a los autoAcs anti-Ro, se detectaron en 5-15% de pacientes con miopatías inflamatorias, además se observó que eran más específicos para anti-Ro52. (Yoshimi R., 2012).

Para demostrar la asociación de estas enfermedades con la presencia de autoAcs se seleccionaron 222 pacientes. El autoAc encontrado con mayor frecuencia fue anti-Ro52 (36,9%), seguido de anti-Jo1 (18,9%), anti-Mi2 (8,1%), anti-Ku (4,1%), anti-SRP (3,2%), anti-PL-7 (3,2%), anti-PL12 (2,7%), anti-PM/Sc175 (2,7%), anti-PM/sCL75 (2,7%) y anti-PM/Sc100 (2,7%). La distribución de estos autoAcs fue comparable entre la PM y la DM a excepción del anti-Jo1 en la PM y anti-Mi2 en la DM. Además, anti-Mi2 y anti-Ro52 se asociaron con fotosensibilidad y trastornos pulmonares respectivamente. El autoAc Anti-Jo1 se asocia con alteraciones pulmonares en la PM. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que los autoAcs anti-Ro52 estaban relacionados con trastornos pulmonares en la DM. (Cruellas MG, 2013)

6.8. ARTRITIS REUMATOIDE.

La AR es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria de etiología desconocida que afecta principalmente a las articulaciones. La presentación clínica de esta enfermedad es en forma de poliartritis simétrica. La evolución de la misma produce una destrucción de las articulaciones por una erosión en el cartílago y en el hueso subcondral dando lugar a deformidades características y una marcada impotencia funcional. (Lee DM, 2001)

Se han encontrado autoacs anti-Ro en el 2-12% de los pacientes con AR, la aparición de estos autoacs se asocia con SS secundario. (Aparicio, 2012)

7. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE LOS AUTOACS ANTI-RO52 Y ANTI-RO60:

Como se ha descrito ya previamente, los autoAcs Anti-Ro son los más prevalentes dentro de muchas enfermedades autoinmunes como son el SS, el LES, LES con deficiencia homocigótica del complemento (C2 y C4), síndrome overlap SS/LES, lupus cutáneo subagudo, lupus neonatal, la CBP, etc...Ahora bien, existe un interés creciente para evaluar si existen diferencias clínicas relevantes en cuanto a la presencia o no de autoAcs dirigidos frente a Ro52 o Ro60 de forma separada o conjunta. A continuación, se resumen los hallazgos de los dos trabajos más recientes en este sentido.

7.1. ESTUDIO 1:

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se estudiaron 399 sueros de pacientes ANA+ (positividad título 1/100) y en los que detectaron los autoAcs anti ENA. Según los resultados se dividió a la población en tres grupos diferentes respecto a los resultados clínicos e inmunológicos: (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019)

- **AutoAcs anti Ro52+ / Ro60 -:** en este grupo los pacientes eran de mayor edad, sin un claro predominio femenino. El número de enfermedades autoinmunes fue solo del 63,4%, siendo el menor porcentaje dentro de los 3 grupos. Se observaron patologías variadas como infecciones, neoplasias, enfermedades pulmonares y cardíacas relacionadas con la positividad de los autoAcs anti-Ro52. La miositis inflamatoria fue 10 veces más frecuente en este grupo, así como el reumatismo inflamatorio. Además, los pacientes tenían más riesgo de insuficiencia renal y anemia. (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019)
- **AutoAcs anti Ro52+ / Ro60+:** el 93% de los pacientes padecían alguna enfermedad autoinmune. Las más frecuentes fueron el LES y el SS, este último fue de cuatro a diez veces más prevalente que en los otros dos grupos. Los autoAcs que más se asociaron fueron: autoAcs anti-La, anti-dsDNA y FR+. Además, los pacientes desarrollaban más citopenias e hipergammaglobulinemia. (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019)
- **AutoAcs anti Ro52- / Ro60+:** el 88,7% de los pacientes padecían una enfermedad autoinmune, siendo el LES el diagnóstico más frecuente. Se asociaban autoAcs anti-dsDNA, anticoagulante lúpico y autoAcs anticardiolipina. (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019)

7.2. ESTUDIO 2:

Con el fin de analizar la utilidad del diagnóstico por separado de las dos subunidades anti-Ro52 y anti-Ro60 se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron los datos clínicos de 200 pacientes con autoAcs anti- Ro60 y anti-Ro52 positivo (Menéndez A. Gómez J., 2013).

- Los pacientes con autoAcs **anti-Ro60** mostraron una prevalencia significativamente mayor de enfermedades autoinmunes independientemente de la presencia de autoAcs anti-Ro52 ($p=0,0032$). Además, la presencia de autoAcs anti-Ro60 se asoció más con el LES en

comparación con el SS y otras enfermedades autoinmunes. También se encontró una gran especificidad entre el anti- Ro60 y el LES cutáneo (Menéndez A. Gómez J., 2013).

- Por otro lado, la detección del autoAcs **anti-Ro52** de forma aislada fue característica del SS(20%), esclerosis sistémica cutánea difusa (ES) (75%), CBP (80%) y, especialmente en la PM/DM (100%). De hecho, el autoAc anti-Ro52 fue el único autoAc detectado en 4/6 pacientes con PM/DM. Las neoplasias malignas explican la alta prevalencia observada de anti-Ro52 mono-específico en pacientes que no tienen enfermedades autoinmunes (62,5%). (Menéndez A. Gómez J., 2013)

En este estudio se concluye con que la prevalencia de enfermedades autoinmunes es significativamente mayor en pacientes con autoAcs anti-Ro60 positivo que en pacientes con reactividad autoAcs anti-Ro52 aislada. Además, se demuestra que la asociación entre enfermedades autoinmunes y los autoAcs antiRo60 es independiente de la presencia de los autoAcs anti-Ro52. Como la mayoría de los trastornos autoinmunes, afectan con mayor frecuencia a mujeres los pacientes positivos para los autoAcs anti- Ro60 incluidos en este estudio mostraron una mayor preponderancia femenina que aquellos con autoAcs anti-Ro52 mono-específico. En este trabajo, y según trabajos anteriores, las reactividades mono-específicas más frecuentes detectadas en pacientes con LES y SS fueron respectivamente los autoAcs anti-Ro60 y anti-Ro52. (Menéndez A. Gómez J., 2013)

Curiosamente, los autoAcs anti Ro60 se asociaron independientemente con LES a pesar de la inclusión de pacientes con SS en el grupo de LES. De hecho, se informa que Ro60 es más frecuente en el síndrome de solapamiento de LES/SS que en el SS. Apoyando el papel de Ro60 como un autoantígeno del LES. (Menéndez A. Gómez J., 2013)

En conclusión, este estudio retrospectivo basado en un gran número de pacientes con autoAcs anti-Ro positivos, confirma las diferentes asociaciones clínicas de autoAcs anti- Ro60 y Ro52 apoyando su distinción de rutina en la práctica clínica. De hecho, se descubrió que los autoAcs anti- Ro60 estaba asociados de modo independiente con las enfermedades autoinmunes y, específicamente con LES. Por otro lado, la detección aislada de los autoAcs anti-Ro52 fue característica del SS, esclerosis sistémica cutánea difusa (ES), CBP y, especialmente en la PM/DM. La reactividad exclusiva frente a los autoAcs anti-Ro52 también fue el patrón de autoAcs más frecuente en el grupo de enfermedades no autoinmunes, principalmente tumores malignos. (Menéndez A. Gómez J., 2013)

8. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La alta prevalencia de los autoAcs anti-Ro y anti-La hace que sea uno de los sistemas de autoAcs más útiles y solicitados en la práctica clínica diaria. Por otro lado, estudios recientes proporcionaron evidencia de que Ro52 y Ro60 están localizados en diferentes compartimentos celulares y que los autoAcs anti-Ro52

y anti-Ro60 tienen diferentes asociaciones clínicas. Por ello, con este estudio se pretende estudiar la utilidad de la detección separada de ambas subunidades de los autoAcs anti-Ro60 y anti-Ro52.

9. HIPÓTESIS:

- Los autoAcs anti-Ro60 y anti-Ro52 tienen asociaciones clínicas diferentes. Es posible que la determinación de ambas subunidades pueda ayudar en el diagnóstico de las diferentes enfermedades autoinmunes.
- Los autoAcs anti-Ro parecen estar relacionados con el desarrollo de patología en el feto/neonato (Lupus neonatal), especialmente con el desarrollo de BCC. Además, es posible que exista relación de las autoAcs anti-Ro con el desarrollo de patología cardíaca en adultos.
- Los autoAcs anti-Ro pueden estar relacionados con el desarrollo de patología obstétrica. Es posible que la presencia de estos autoAcs se relacione con el desarrollo de abortos.

10. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- Estudio de las asociaciones clínicas de las subunidades de los autoAcs anti-Ro60 y anti-Ro-52 en pacientes de género femenino de la Comunidad de Cantabria.
- Estudio de la prevalencia del Bloqueo AV congénito (BCC) en Cantabria.
- Estudio de la relación de los autoAcs anti-Ro con complicaciones cardíacas en población adulta de Cantabria.
- Estudio de la relación de los autoAcs anti-Ro con patología obstétrica, especialmente con el desarrollo de abortos.

11. MATERIALES Y MÉTODOS:

Se llevó a cabo un estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron mujeres con al menos una determinación positiva para los autoAcs anti-Ro. El estudio contó con la aprobación del CEIm de Cantabria con el número de referencia 2020.212

11.1. Fuentes de obtención de datos y pruebas de laboratorio:

A partir de las historias clínicas y los datos de laboratorio, se completó una hoja de recogida de datos para cada paciente; ver ANEXO. La base de datos constaba de 58 variables a estudio divididas en 6 grupos: Historia obstétrica, conectivopatía, inmunología, tratamiento, evolución hijo y madre y patología cardíaca.

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, comprendiendo un periodo de tiempo que va desde el año 2007 hasta el año 2019, ambos inclusive. Estas fueron revisadas por el investigador principal de manera detallada y según un protocolo preestablecido, mediante el acceso al visor corporativo de historias clínicas del HUMV.

Los datos de laboratorio (determinaciones de autoAcs anti-Ro60, anti-Ro52 y anti-La correspondientes a cada paciente) fueron extraídos de dos fuentes:

historia clínica electrónica y determinaciones realizadas en el Laboratorio de Inmunología) en el periodo indicado y obtenidas del sistema de información del Laboratorio (Servolab de Agosto a Noviembre 2017 y Modulab de Noviembre de 2017 a Diciembre de 2019)

La detección de los autoAcs se llevó a cabo en el Laboratorio de Inmunología del HUMV mediante FEIA InmunoCAP (ThermoFisher, Friburgo, Alemania) para la subunidad Ro- 60 para La; Los autoAcs frente a la subunidad Ro-52 se estudiaron mediante inmunoquimioluminiscencia Bioflash (Inova, San Diego, EEUU) de forma específica en un subgrupo de pacientes.

11.2. Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron en el estudio aquellas mujeres con al menos una determinación para los autoAcs anti-Ro positiva. Debido a la que la determinación de la subunidad Ro-52 no es una determinación que se lleve a cabo de manera rutinaria en el Hospital universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), se realizó una selección entre el número de test suministrados y los sueros disponibles de las pacientes incluidas en el estudio. Finalmente se estudiaron 133 pacientes que fue el número máximo de test disponibles. La selección de las pacientes se realizó de forma aleatoria entre aquellas que disponían del mayor número de datos clínicos disponibles en las historias clínicas en relación a los objetivos planteados.

11.3. Análisis estadístico:

A partir de las hojas 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 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU). El análisis descriptivo se ha fundamentado en el cálculo de frecuencias y porcentajes o tasa, de la media como medida de tendencia central (o en su defecto la mediana) y la desviación estándar como medida de dispersión. El análisis univariante para comparar dos variables cualitativas se ha llevado a cabo con el test de Chi cuadrado (χ^2) (o con el estadístico exacto de Fisher en los casos en los que la frecuencia esperada de la variable resultado era inferior a 5). El nivel de significación estadística se ha establecido en $p < 0.05$.

12. RESULTADOS

12.1. Características demográficas de la cohorte:

El estudio incluye una muestra de 133 mujeres con al menos una determinación para autoAcs anti-Ro positivos. Al estudiar la edad de las pacientes incluidas en el estudio se observó que la media de edad era $60 \pm 13,569$ años. El 68, 3% de las pacientes del estudio se encontraban entre 46,4 y 73,6 años cuando se realizó el estudio. (*Figura 3.*)

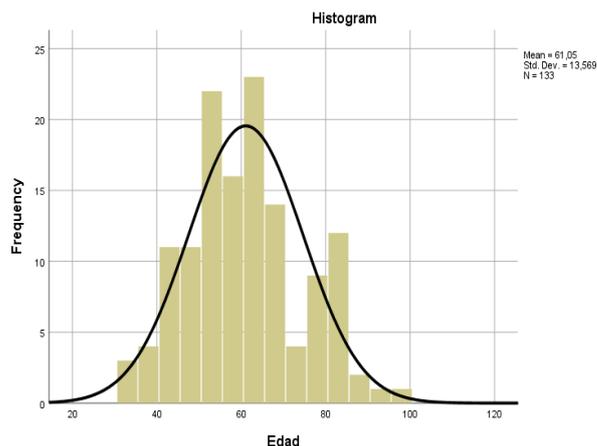


Figura. 3 Distribución de la frecuencia según la edad en la población a estudio

12.2. Grupos de estudio en función de la reactividad de los autoAcs a Ro60 y/o Ro52:

Con la finalidad de estudiar la utilidad de la determinación separada de las subunidades del complejo anti-Ro se diferenciaron dos grupos de pacientes dependiendo de la positividad o negatividad para la subunidad Ro-52, autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ y autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- respectivamente.

El estudio de estos dos grupos se realizó en una muestra de 133 mujeres (N=133) con positividad para autoAcs anti-Ro de las que se disponía de suero para la detección separada de ambas subunidades.

De los 133 sueros estudiados 87 fueron positivos para ambas subunidades (autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+) representando el 65,4% de la muestra. Los 46 sueros restantes fueron negativos para la subunidad Ro-52 (autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-) representando el 34,6% de la muestra.

12.3. Asociaciones clínicas de los distintos autoAcs

Con el objetivo de estudiar si existe relación entre la presencia de autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ o autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- y el desarrollo de diferentes tipos de conectivopatías se estudió a un grupo de 133 mujeres. De las 133 mujeres estudiadas, en 130 dispusimos de datos sobre el desarrollo o no de algún tipo de conectivopatía (97,7%).

De las 130 mujeres estudiadas 113 (86,93%) habían desarrollado algún tipo de conectivopatía mientras que en 17 de ellas no se encontró ningún dato sugestivo del diagnóstico de conectivopatía.

De las 113 mujeres que habían desarrollado algún tipo de conectivopatía 79 de ellas (69,91%) presentaban autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ mientras que las 34 mujeres restantes (30,08%) presentaban autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-.

Para estudiar la relación entre los diferentes tipos de conectivopatía y los diferentes subgrupos del complejo Ro se dividieron a las 130 pacientes en dos

grupos dependiendo de la positividad para los autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ o para autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-. (Figura 4.)

- El número de mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ fue de 85 (65,38%), en este grupo 79 de ellas desarrollaron algún tipo de conectivopatía, o lo que es lo mismo, el 92,94% de las mujeres estudiadas con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ habían desarrollado alguna conectivopatía.
- El número de mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- fue de 45 (34,62%), en este grupo 34 de ellas desarrollaron algún tipo de conectivopatía, es decir, el 75,55% de las mujeres estudiadas con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- habían desarrollado algún tipo de conectivopatía.

Por lo tanto, las pacientes portadoras de autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ presentaron con mayor frecuencia una conectivopatía comparado con las pacientes anti-Ro60+/anti-Ro52- ($p=0,005$)

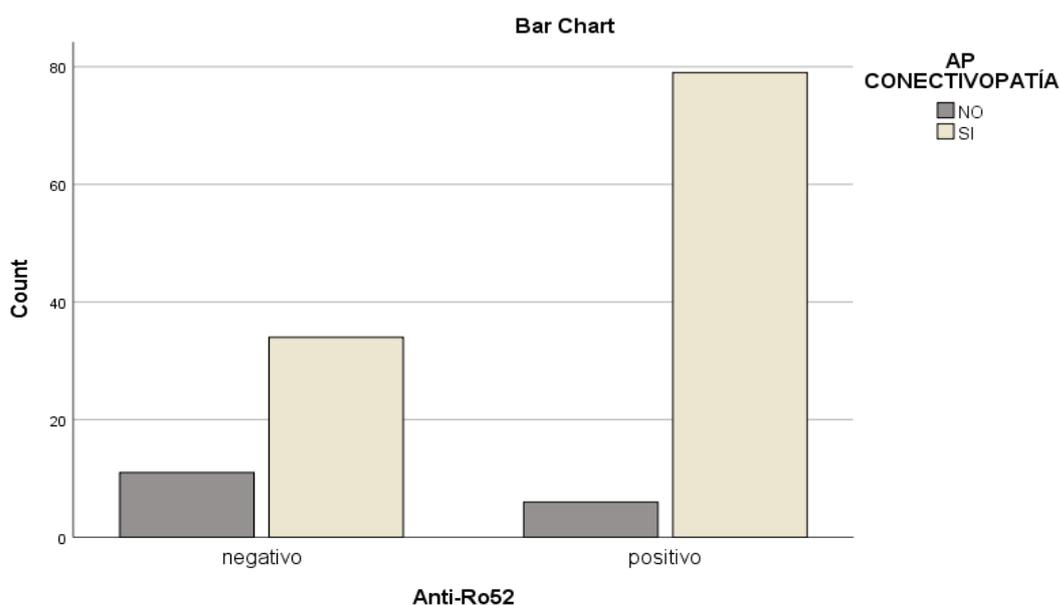


Figura. 4: Frecuencia de conectivopatías en pacientes con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- (izquierda) vs autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ (derecha)

Tras los resultados anteriores se continúa el estudio para determinar si existe relación entre las subunidades de los autoAcs anti-Ro y el desarrollo de diferentes tipos de conectivopatías. Las conectivopatías a estudio fueron: LES, SS1, AR, CI y otras (dermatomiositis, polimiositis...). De las 133 pacientes con autoAcs anti-Ro, 118 (88,7%) tenían una conectivopatía diagnosticada.

LES	SS1	AR	CI	OTROS	TOTAL
-----	-----	----	----	-------	-------

ANTI-RO52	Negativo	21	8	2	4	1	36
	Positivo	40	28	5	6	3	82
TOTAL		61	36	7	10	4	118

Tabla 3: Distribución de los tipos de conectivopatías con positividad para Ro60 dependiendo de la positividad de la subunidad Ro52.

De las 118 mujeres que tenían una conectivopatía diagnosticada: (Tabla 3.)

- **LES:** 61 mujeres habían desarrollado LES (51,69%) de las cuales 21 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52- mientras que 40 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro52 +.
- **SS1:** 36 mujeres habían desarrollado SS1(30,51%) de las cuales 8 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52- mientras que 28 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro52 +.
- **AR:** 7 mujeres habían desarrollado AR(5,93%) de las cuales 2 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52- mientras que 5 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro52 +.
- **CI:** 10 mujeres habían desarrollado CI(8,47%) de las cuales 4 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52- mientras que 6 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro52 +.
- **Otras conectivopatías:** 4 mujeres habían desarrollado otras conectivopatías (3,38%) de las cuales 1 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52- mientras que 3 tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro52 +.

La distribución según las subunidades de los autoAcs anti-Ro: (Tabla 3.)

- 82 mujeres presentaron autoAcs anti-Ro60+/Ro-52+ (69,49%). Dentro de este grupo el 48,78% de las mujeres fueron diagnosticadas de LES, el 34,15% fueron diagnosticadas de SS1, el 6% de AR, el 7,3% de CI y el 3,6% de otros tipos de conectivopatía.
- 36 mujeres presentaron autoAcs anti-Ro60+/Ro-52-(30,51%). Dentro de este grupo el 58,33% de las mujeres fueron diagnosticadas de LES, el 22,22% de SS1, el 5,6% de AR, el 11,11% de CI y el 2,7% de otros tipos de conectivopatía.

A pesar de estos hallazgos, el análisis estadístico no evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p=0,717$) entre la presencia de autoAcs anti-Ro60+/Ro-52+ o autoAcs anti-Ro60+/Ro-52- y el desarrollo de diferentes tipos de conectivopatías.

12.4. Relación entre la presencia de autoAcs anti-Ro y el desarrollo de bloqueo cardíaco congénito en Cantabria.

Para analizar la relación entre los autoAcs del estudio y el bloqueo cardíaco congénito (BCC), en primer lugar se estimó la incidencia de BCC en la población de Cantabria. Para ellos, se contabilizaron los nacimientos registrado en el periodo comprendido entre 2007 y 2019 según los datos del Instituto Cántabro

de Estadística (ICANE). Para estimar los casos diagnosticados de BCC se revisaron las historias de 99 mujeres; se estimó la prevalencia de autoAcs positivos (anti Ro y/o anti La) según los datos epidemiológicos a nivel internacional (Skog A, Satoh M), asumiendo como más probable para Cantabria una prevalencia de madres con positividad para los citados autoAcs de 2,5 % y un rango de prevalencias entre el 0,2 y el 5,0 %. (Skog A. Lagnefeldt L, 2016) (Satoh M. Chan EK, 2012). *Tabla 4.*

Nacimientos en el periodo 2007-2019: 56.484

Número de diagnósticos de bloqueo cardiaco: 3 (1 / 18.828)

Porcentaje de madres con anticuerpos positivos que tienen hijos afectados de BCC		
		Nº niños con bloqueo
Prevalencia de anticuerpos	Nº gestantes afectadas	3 niños
0,2	113	2,3
2,5	1.421	0,2
5,0	2.824	0,11

Tabla 4: Porcentaje de madres con anticuerpos positivos que tienen hijos afectados de BCC

Asumiendo una prevalencia de autoAcs anti Ro / La del 2,5 %, los tres casos identificados en los nacimientos ocurridos en el periodo 2007-2019 (56.484) suponen una incidencia del 0,2 % BCC en las madres con autoAcs positivos.

Según la revisión de casos realizada, la incidencia estimada de BCC en Cantabria es de 1 caso por cada 18.828 nacimientos.

Ninguna de las pacientes que había tenido un niño con BCC tenía una enfermedad autoinmune conocida en el momento del diagnóstico del BCC. De forma importante, la positividad de los autoAcs anti-Ro apareció tras la detección de la complicación en el recién nacido.

12.5. Prevalencia de patología cardíaca en la edad adulta

Además del desarrollo de BCC en recién nacidos de las pacientes incluidas en el estudio, se analizó la relación entre el desarrollo de cardiopatía en la edad adulta y producción de autoAcs anti-Ro positivos. De las 133 pacientes estudiadas, en 122 (91,7%) dispusimos de información referente al desarrollo de una posible cardiopatía. Los problemas cardíacos analizados en las mujeres fueron: trastornos en la conducción, trastornos estructurales, cardiopatía isquémica y alteraciones inespecíficas en el ECG.

De las 122 mujeres estudiadas, 78 tenían positividad para los autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+, y de ellas, en 7 (8,97%) se evidenció patología cardíaca. Las

44 mujeres restantes tenían positividad para los autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-. En este grupo se encontró a 7 (15,91%) mujeres con patología cardíaca.

A pesar de ellos, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ o autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- en relación con el desarrollo o no de cardiopatía en el adulto.

12.6. Frecuencia de abortos de repetición en los distintos grupos de autoAcs.

Con el objetivo de encontrar relación entre los autoAcs del estudio y la producción de abortos, en el grupo de mujeres estudiadas se buscaron datos relacionados con el embarazo y sus historias clínicas. El número de mujeres en las que se encontraron datos relacionados con el embarazo fue de 82 (61,7%).

En estas 82 mujeres en las que se encontraron datos de embarazo se analizó si habían tenido un desenlace obstétrico favorable o si, por el contrario, habían sufrido al menos 1 aborto. 54 de las mujeres tuvieron un desenlace obstétrico favorable (65,85%) mientras que 28 mujeres habían presentado al menos 1 aborto (34,14%).

De las mujeres que habían tenido un desenlace obstétrico favorable 38 presentaban autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ (70,37%) mientras que las 16 restantes presentaban autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-.

En el grupo de mujeres que habían presentado al menos un aborto 16 presentaban autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ (57,14%) y 12 presentaban autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- (42,86%).

Con el fin de relacionar los casos de aborto con los subgrupos de los autoAcs anti-Ro se dividió a las 82 mujeres en las que se encontraron datos relacionados con el embarazo en dos grupos dependiendo de la positividad o negatividad para la subunidad Ro52. *Tabla 5.*

Por un lado, el número de mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ fue de 54 (65,86%), en este grupo 38 mujeres tuvieron un desenlace obstétrico favorable mientras que en 16 de ellas se registró al menos 1 aborto, es decir, en el 29,63% de las pacientes se registró al menos un aborto.

Por otro lado, en el grupo de mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- fue de 28 (34,14%). Dentro de este grupo 16 mujeres tuvieron un desenlace obstétrico favorable mientras que en 12 de las mujeres se registró al menos 1 aborto, es decir en el 42,86% de las pacientes con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- se registró al menos un aborto.

		Aborto		
		NO	SI	Total
Anti-Ro52	Negativo	16	12	28
	Positivo	38	16	54
Total		54	28	82

Tabla 5. Distribución del número de abortos dependiendo de la positividad o negatividad de la subunidad Ro-52

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de abortos y las subunidades estudiadas ($p=0,231$)

13. DISCUSIÓN:

La utilidad del diagnóstico separado de ambas subunidades del complejo anti-Ro sigue estando en duda. Presentamos un nuevo estudio que incluye 133 pacientes, se divide la muestra en dos grupos de mujeres con autoAcs anti-Ro 60 positivos, dependiendo además de la positividad o negatividad de la subunidad Ro52: autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ y autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-. Nuestro estudio incluye 133 mujeres con al menos una determinación positiva para los autoAcs anti-Ro. El 68,3% de las pacientes del estudio tenían entre 46,4 y 73,6 años en el momento análisis retrospectivo de las historias clínicas, sin embargo, las determinaciones de los autoAcs anti-Ro en muchas de las mujeres en el estudio se había realizado años antes del mismo.

Con respecto a la prevalencia de las subunidades de los autoAcs anti-Ro observamos que la presencia de autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ fue más frecuente que la presencia aislada de autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-. Los estudios revisados en la literatura (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019) (Menéndez A. Gómez J., 2013) también muestran mayor prevalencia de la doble positividad para los autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ en comparación con los autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-. Estos estudios (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019) introducen un grupo más de pacientes (autoAcs anti-Ro60-/anti-Ro52+) el cual se relacionaba menos con el desarrollo de enfermedades autoinmunes pero que, por otro lado, era muy prevalente en la población general asociándose a otras patologías como infecciones, neoplasias... Nuestro estudio pretendía analizar también las características clínicas de una cohorte de pacientes con autoAcs anti-Ro60-/anti-Ro52+, pero la pandemia de Covid-19 no ha permitido la revisión clínica de la historias necesarias, lo cual queda pendiente para completar el estudio.

El análisis de la relación entre la doble positividad (Ro60+/Ro52+) o la simple (Ro60+/Ro52-) y el desarrollo de diferentes tipos de conectivopatías se objetiva una mayor prevalencia en el desarrollo de algún tipo de conectivopatía en aquellas mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ que en mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-. Estas diferencias en el desarrollo de conectivopatías coinciden con las descritas por los diferentes estudios (Menéndez A. Gómez J., 2013) (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019) donde la doble positividad de autoAcs (anti-Ro60+/anti-Ro52+) es el grupo que se relaciona con una mayor probabilidad de desarrollar conectivopatías.

Al igual que en los dos únicos estudios previos, (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019) (Menéndez A. Gómez J., 2013) la conectivopatía más frecuentemente asociada a la presencia de autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ fue el LES, seguida del SS primario. En el grupo de autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- se encontraron los mismos resultados aunque la prevalencia de LES fue mayor en este grupo que en el de doble positividad y al igual que en el estudio (Menéndez A. Gómez J., 2013) .este resultado podría apoyar la teoría del papel de Ro60 como un

autoantígeno del LES independiente del Ro52. Con respecto a la conectivopatía indiferenciada, también es más prevalente en el grupo autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-.

A pesar de que los resultados coincidan con los estudios previos, en nuestro caso el estudio los resultados no son estadísticamente significativos. Una de las explicaciones posibles es el tamaño muestral, que en nuestro caso es inferior con respecto al del resto de los estudios.

El BCC está bien descrito en la literatura. Nuestro estudio tenía como objetivo establecer la prevalencia de BCC en Cantabria asumiendo una prevalencia de autoAcs antiRo / La del 2,5 % %. (Skog A. Lagnefeldt L, 2016) (Satoh M. Chan EK, 2012) . Tras el estudio de las mujeres con autoAcs anti Ro /La, se identificaron 3 casos de BCC en el periodo 2007-2019 lo que supone una incidencia del 0,2% de BCC en madres con autoAcs positivos. Con ello, la incidencia estimada de BCC en Cantabria es de 1 caso por cada 18.828 nacimientos. En la literatura el BCC asociado a autoAcs se estima en 1/15.000, en mujeres portadoras de autoAcs anti-Ro y la prevalencia se estima en 1-2% (Aparicio, 2012). Estas diferencias entre la prevalencia en la Cantabria y lo que se describe en la literatura (Aparicio, 2012) se podrían explicar por varios factores: el número de mujeres estudiadas en nuestro estudio mucho menor al de los descritos en la literatura; las diferencias genéticas entre las mujeres incluidas en otros estudios; un posible sesgo debido a que los estudios se realizan en varios hospitales de referencia en comunidades con una mayor densidad de población donde se tratan este tipo de patologías a diferencia de nuestro estudio en una comunidad con menor densidad de población y un único hospital de referencia. Por otro lado, tanto en la literatura como en nuestro estudio la prevalencia del BCC es mayor en mujeres en las que no se tenía constancia de una enfermedad autoinmune conocida y que la positividad de los autoAcs anti-Ro apareció tras la complicación en el recién nacido. Por lo tanto, y como también se surge en la literatura (Aparicio, 2012), podría ser de utilidad la determinación de los autoAcs anti-Ro en mujeres embarazadas con el fin de predecir la presencia de BCC en el recién nacido, ante la gravedad clínica de la situación. Sin embargo, son precisos estudios de coste-efectividad que lo apoyen. En todo caso, parece clínicamente justificable en cualquier mujer con diagnóstico y/o sospecha de conectivopatía o enfermedad autoinmune sistémica como la AR, la detección de autoAcs anti-Ro para prevenir los efectos del BCC.

Con respecto a la relación de los autoAcs anti-Ro con el desarrollo de cardiopatía en el adulto se estudiaron 122 pacientes de los cuales solo 11,47% habían desarrollado alguna cardiopatía, la mitad eran Ro60+/Ro52- y la otra mitad Ro60+/Ro52+. En la literatura se ha estudiado la relación de la presencia de los autoacs anti-Ro y la presencia de trastornos de la conducción. Nuestro estudio estadístico no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de autoacs anti-Ro52 en pacientes Ro60 positivas en relación con el desarrollo de cardiopatía en el adulto ($p=0.248$). Sin embargo en las pacientes de nuestro estudio el desarrollo de patología cardíaca en la edad adulta se registró con mayor frecuencia en pacientes con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- desarrollándose en un 15,91% de las pacientes con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- en comparación con el 8,87% de las pacientes con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+. De nuevo, es posible que la falta de asociación de deba al

pequeño tamaño muestral del estudio por ello se propone un estudio que incluya una mayor muestra poblacional con el fin de relacionar el desarrollo de patología cardíaca en edad adulta con los autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52-.

Por último, la presencia de problemas obstétricos en las mujeres con autoAcs frente al complejo Ro/La es un tema a estudio en la literatura. (Robbins A. Hentzien M. Toquet S, 2019) (N Seta M. Y., 2003) (Z. Hussein S, 2011) Nuestro estudio tenía como objetivo establecer una relación entre la presencia de los autoAcs anti-Ro y el aborto. Se comprobó que el porcentaje de abortos en relación con las diferentes subunidades de autoAcs anti-Ro era mayor en aquellas mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- (42,86%) en comparación con las mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52+ (29,63%), aunque no de modo estadísticamente significativo ($p=0,231$). Se propone un estudio con un mayor tamaño muestral para estudiar la relación de aborto en mujeres con autoAcs anti-Ro60+/anti-Ro52- independientemente del Ro52. Por otra parte, la posibilidad de desarrollar complicaciones obstétricas al final del embarazo, como ocurre en pacientes con LES portadoras de autoAcs anti-Ro/La (de la Hera M et al. Reumatol Clin. En Prensa), será motivo de un futuro estudio en nuestra población.

14. CONCLUSIONES:

- La subunidad más frecuente de los autoAcs anti-Ro es la Ro-60.
- Las pacientes que presentan de forma simultánea positividad para las subunidades Ro52 y Ro60, tienen con mayor frecuencia una conectivopatía asociada.
- La incidencia estimada de BCC en Cantabria es de 1 caso por cada 18.828 nacimientos. La limitación del tamaño muestral no permite establecer definitivamente la utilidad de la determinación de los autoAcs anti-Ro en mujeres embarazadas para predecir un posible BCC en el recién nacido.
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la relación de las pacientes con autoAcs anti-Ro60+/Ro-52+ con respecto a las que tenían autoacs anti-Ro60+/Ro-52- en el desarrollo de cardiopatía en la edad adulta.
- No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de aborto de las pacientes con autoAcs anti-Ro60+/Ro-52+ y las que tenían autoAcs anti-Ro60+/Ro-52-.

15. BIBLIOGRAFÍA

- A. Granito, P. M. (2007). Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 831–838.
- A. Criswell, L. M. (2018). Primary Sjogren Syndrome. *The New England Journal of Medicine*.
- A.M, G. A. (2012). Bloqueo aurículoventricular congénito: el punto de vista de un reumatólogo. *Cuadernos de estimulación cardíaca*.
- ACR-EULAR. (2018). Classification criteria Sjogren Syndrome. *Euro J Oral*, 37-48.
- Aparicio, A. G. (2012). Bloqueo aurículoventricular congénito: el punto de vista de un reumatólogo. En G. A. A.M, *Cuadernos de estimulación cardíaca*.
- Atanabe Y, U. A. (2016). Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1038-1044.
- Betteridge Z, M. N. (2016). Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med*, 8-23.
- Blonch, D. (23 de noviembre de 2019). The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen antibody systems. Obtenido de Uptodate: www.uptodate.com
- Bonilla, J. G. (2018). Sobre la expresión de anticuerpos anti-SSA-RO/SSB-LA y su correlación clínica y serológica dentro de las enfermedades sistémicas autoinmunes. Madrid.
- Chahin N, E. A. (2008). Correlation of muscle biopsy, clinical course, and outcome in PM and sporadic IBM. *Neurology*, 418-424.
- Costa M. Barreto M., S. J. (2008). Anti Ro, anti La, Anti RNP antibodies and electrocardiogram's PR interval in adult patients with systemic lupus eritematosus.
- Cruellas MG, V. V.-N. (2013). Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinics*, 909-914.
- D.M, B. (17 de Febrero de 2020). The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antigen antibody systems. Obtenido de Uptodate: Uptodate
- Defendenti C, A. F. (2011). Clinical and laboratory aspects of Ro/SSA-52 autoantibodies. *Autoimmun Rev.*, 150-154.
- Emad. Y. Gheita T., D. H. (2018). Antibodies to extractable nuclear antigens (ENAS) in systemic lupus erythematosus patients: correlations with clinical manifestations and disease activity. *Reumatism*, 85-91.
- Franceschini F., C. I. (2005). Anti-Ro and La/SSB antibodies. *Autoimmunity*, 55-63.
- Gunnarsson R., E.-H. F. (2016). Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology*, 103–108.

- J.A. Castellano Cuesta, A. P. (2008). Síndrome Antifosfolípido. *svreumatología*.
- Jatwani S, H. H. (2020). Subacute cutaneous lupus erythematosus . *StatPearls*.
- Jonsson R, T. E. (2013). Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjogren syndrome. *JAMA*, 1854-1855.
- Lazzerini. (2016). Arrhythmogenicity of Anti-Ro/SSA Antibodies in patients with torsades de pointes. *Circ Arrhythm Electrophysiol*.
- Lee DM, W. M. (2001). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 358-903.
- Lerner MR, B. J. (1981). Two novel classes of small ribonucleoproteins detected by antibodies associated with lupus erythematosus. *Science*, 400-402.
- Lleo, A. M. (2017). Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview. *Hepato Int*, 485–499.
- MC., D. (2015). Inflammatory muscle diseases. . *New England Journal Medicina*, 393-394.
- Menéndez A. Gómez J., e. a. (2013). Common and specific associations of Anti-SSA/Ro60 and Anti-Ro52/TRIM21 Antibodies in Systemic Lupus erythematosus. *The scientific Word Journal*.
- N Seta, M. Y. (2003). Possible importance of immunoglobulin E in foetal loss by mothers with anti-SSA antibody. *Scand J Rheumatol*, 44-46.
- N Seta, M. Y. (2003). Possible importance of immunoglobulin E in foetal loss by mothers with anti-SSA antibody. *Scand J Rheumatol.*, 44-46.
- Pérez D., G. B.-M. (2017). Predictive autoimmunity using autoantibodies screening for anti-nuclear antibodies. . *Clin Chem lab* .
- Pérez D., G. B.-M. (2017). Predictive autoimmunity using autoantibodies screening for anti-nuclear antibodies. . *Clin Chem lab*.
- Priori R., G. A.-d.-M. (2013). Outcome of pregnancy in Italian patients with Primary Sjogren Syndrome. *The journal of rheumatology Vol 40 no.7 J Rheumatol* , 1143-1147.
- Rheumatology, E. L. (2019). classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*.
- Robbins A. Hentzien M. Toquet S, D. K.-N. (2019). Diagnostic Utility of separate Anti-Ro60 and Anti-Ro52/TRIMA21 Antibody detection in autoimmune diseases. *Front. Immunol*.
- Robbins A., H. M.-N. (2019.). Diagnostic Utility of separate Anti-Ro60 and Anti-Ro52/TRIMA21 Antibody detection in autoimmune diseases. *Front. Immunol*.
- Rojana-Udomsart A, B. C. (2012). frequency of autoantibodies and correlation with HLA-DRB1 genotype in sporadic inclusion-body myositis (s-IBM): a population control study. *J Neuroimmunol* , 66–70.
- Santos Pardo I., V. R.-C. (2015). Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac rhythm disturbances: Presenta an future perspectives. *Internatio journal of cardiology* , 244-250.
- Satoh M. Chan EK, H. L. (2012). Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum.*, 2319-2327.
- Sekigawa I., K. K. (2008). Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss. *Rheumatol Int* , 623–626.

- Selva-O'Callaghan A., P.-F. L.-A.-J. (2018). Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lacent Neurol*, 816-828.
- Skog A. Lagnefeldt L, C. P.-H. (2016). Outcome in 212 anti-Ro/SSA-positive pregnancies and population-based incidence of congenital heart block. . *Acta Obstet Gynecol Scand.* , 98-105.
- T., D.-F. J. (18 de Noviembre de 2019). Neonatal Lupus erythematosus. Obtenido de www.ncbi.com
- Wallace D.J., G. D. (23 de noviembre de 2019). Clinical manifestatiосn and diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. Obtenido de uptodate: www.uptodate.com
- Yoshimi R., U. A. (2012). Clinical and Pathological roles of Ro/SSA Autoantibody System. *Clinical and developmental Immunology*.
- Z. Hussein S, .. T. (2011). regnancy and fetal outcome in women with primaty Sjogren's syndrome compared with women in the general population: a nedted case-control study. . *Rheumatology*, 1612-1617 .

16. ANEXO 1.

Número de historia clínica		Edad			
Historia obstétrica		Conectivopatía		Inmunología	
Partos (SI/NO)		AF conectivopatía (SI/NO/NC)		ANA (SI/NO)	
Nº Nacidos vivos		Patología AF		ANA (título)	
Fecha semanas	Hijo 1	AP conectivopatía		ANA (Patrón)	
	Hijo 2	Fecha DX		ANTIRO (SI/NO)	
	Hijo 3	Tipo 1º		ANTILA(SI/NO)	
Año de nacimiento	Hijo 1	Tipo 2º		ANTIRNP (SI/NO)	
	Hijo 2			ANTIFOSFOLÍPIDOS (SI/NO)	
	Hijo 3			AF (TIPO)	
Fecha en semanas	Hijo 1			AF(X1,X2,X3)	
	Hijo 2				
	Hijo 3				
Peso	Hijo 1				
	Hijo 2				
	Hijo 3				
APGAR	Hijo 1				
	Hijo 2				
	Hijo 3				
pH	Hijo 1				
	Hijo 2				
	Hijo 3				
Abortos (SI/NO)					
Nº abortos					
Fecha (< o > 10 W)					
Fecha					
nº>10 semanas					
Fecha					
Complicaciones					
Tratamiento (SI/NO Y antes/durante)		HIJO y Madre		Cardio	
Hidroxycloroquina		SANO (SI/NO)		SI/NO	
Adiro		PATOLOGÍA		Patología	
clexane		INMUNOLOGÍA		Fecha diagnóstico	
Corticoides		MADRE PRONÓSTICO		Notas	
Inmunosupresores		NOTAS			