



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**PAPEL DEL aGAPSS SCORE EN EL RESULTADO OBSTÉTRICO DE PACIENTES
CON LES**

**ROLE OF THE AGAPSS SCORE IN THE OBSTETRIC OUTCOME OF PATIENTS
WITH SLE**

Autor/a: Laura González Gutiérrez

Director/es: D. Víctor Manuel Martínez Taboada y
Marcos López Hoyos

Santander, Junio 2022

Índice

1. Resumen/abstract	3
2. Introducción	4
2.1 Lupus eritematoso sistémico	4
2.2 Lupus y embarazo	8
• Impacto del LES en el embarazo	8
• Impacto del embarazo en el LES	9
2.3 Lupus neonatal	14
2.4 Escalas de predicción de riesgos	15
3. Objetivos	22
3.1 Determinar el valor de la escala aGAPSS	
• Riesgo de APO	
• Riesgo de brote de LES	
• Impacto en el recién nacido	
3.2 Determinar el valor de la escala EUREKA	
4. Métodos	23
4.1 RSEC	23
4.2 Pacientes	25
• Consecución del objetivo 1	
• Consecución del objetivo 2	
5. Resultados	29
5.1 Características generales de la cohorte	29
5.2 Perfil de autoanticuerpos	30
5.3 Tratamiento recibido durante el embarazo	31
5.4 Resultados obstétricos	32
5.5 Brotes de LES en el embarazo	33
5.6 Impacto sobre el recién nacido	33
5.7 Valoración de la escala aGAPSS	34
• Escala aGAPSS numérica (cohorte global/ pacientes aPL)	
• Escala aGAPSS categórica (cohorte global/pacientes aPL)	
5.8 Valoración de la escala EUREKA	40
5.9 Correlación aGAPSS/EUREKA	41
6. Discusión	44
7. Conclusiones	45
8. Agradecimientos	46
9. Anexos	47
10. Bibliografía	48

RESUMEN/ABSTRACT

INTRODUCCIÓN: La principal escala de riesgos diseñada para el SAF, aGAPSS, ha demostrado eficacia como herramienta predictora de riesgo de sufrir APO en pacientes embarazadas con LES y aPL según los criterios de clasificación. Asimismo, la escala EUREKA, diseñada para la inclusión de pacientes que no cumplen criterios aPL y que a través de este score pueden beneficiarse de tratamiento en base a la categorización de riesgos según el título y tipo de aPL, no ha sido estudiado en pacientes con LES.

OBJETIVOS: 1) Realizar una revisión sistemática de la utilidad de los scores aGAPSS y EUREKA en pacientes embarazadas con LES. 2) Determinar el valor de la escala de estratificación de riesgos aGAPSS para predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas en pacientes con LES durante el embarazo, así como el impacto sobre el recién nacido y el desarrollo de brotes de LES. 3) Determinar el valor de la escala EUREKA (considerando el título y el tipo de AAF) para predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas en pacientes con LES durante el embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohortes retrospectivo sobre 105 embarazos, atendidos en la Unidad de Patología Grávida del HUMV. Se han recogido datos sobre las complicaciones obstétricas, desarrollo de brotes y sobre el impacto en los recién nacidos.

RESULTADOS: La escala aGAPSS utilizada en la cohorte global de pacientes no aportó ningún valor en la estratificación del riesgo para las pacientes embarazadas con LES. Sin embargo, cuando se aplicó en aquellas pacientes portadoras de aPL sí mostró una asociación con las pérdidas fetales ($p=0,057$) y los APO ($p=0,153$). Mas concluyente fue la asociación significativa del aGAPSS con el desarrollo de parto distócico tanto en la cohorte global ($p=0,042$) como en las pacientes aPL ($p=0,045$). El aGAPSS no fue capaz de predecir el desarrollo de brotes ni se asoció con el desarrollo de otras complicaciones en el recién nacido. Del mismo modo, encontramos una tendencia a presentar una mayor frecuencia de pérdida fetal ($p=0,126$) y APO ($p=0,071$) en los grupos de EUREKA de mayor riesgo. Finalmente, encontramos una correlación ($\rho=0,802$) entre la escala EUREKA y aGAPSS.

CONCLUSIÓN: Aunque nuestros resultados se encuentran claramente limitados por el tamaño muestral, sugieren que tanto las escalas aGAPSS como EUREKA pueden ayudar a predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas en pacientes con LES. Esta relación es especialmente relevante a la hora de predecir por parte del aGAPSS el desarrollo de parto distócico. A pesar de incluir distintos aspectos dentro de los scores, el presente trabajo demuestra por primera vez, una clara correlación entre el aGAPSS y el EUREKA.

INTRODUCTION: the main risk scale designed for APS, aGAPSS, has proved to be effective as a predictor for APO risk in pregnant patients with SLE and aPL according to the classification criteria. Moreover, the EUREKA scale, designed for including patients who do not meet aPL criteria and who, through this score, can benefit from a treatment based on the categorization of risks according to the title and type of Apl, has not been studied in SLE patients.

OBJECTIVES: 1) to carry out a systematic review of the usefulness of aGAPSS/EUREKA scores in pregnant SLE patients 2) To assess aGAPSS risk stratification scale's capability to predict the appearance of obstetric complications in SLE patients during pregnancy, as well as its possible impacts on the newborn and the development of SLE flares. 3) To assess EUREKA scale's capability (considering the title and type of aPL) to predict the appearance of obstetric complications in SLE patients during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: retrospective cohort study of 105 pregnancies followed at the Gravid Pathology Unit of the HUMV. Data has been collected on obstetric complications, the appearance of disease flares and the impact on newborns.

RESULTS: the aGAPSS score applied to the global cohort of patients did not improve risk stratification for pregnant SLE patients. However, when applied to aPL patients, a correlation could be established between the use of aGAPSS with fetal loss ($P=0,057$) and APO ($p=0,153$). Moreover, a conclusive correlation can be established between aGAPSS and labor dystocia, both in the case of the global cohort ($p=0,042$) and aPL patients ($p=0,045$). The aGAPSS score was not able to predict the appearance of other complications for the newborn. Similarly, we observed a trend towards a higher frequency of fetal loss ($p=0.126$) and APO ($p=0.071$) in the higher risk EUREKA groups. Finally, we found a correlation ($\rho=0,802$) between the EUREKA score and aGAPSS.

CONCLUSION: although our results are clearly limited by the sample size, they suggest that both aGAPSS and EUREKA can help us to predict the appearance of obstetric complications in SLE patients. This relation is especially relevant.

INTRODUCCIÓN

1. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida. Su mecanismo patogénico se caracteriza por una regulación anómala de la tolerancia a lo propio, en la que se producen una serie de alteraciones en la respuesta celular y humoral en personas genéticamente predispuestas tras un mecanismo desencadenante (tabaco, stress, infecciones, factores ambientales). Se generan de esta manera autoantígenos que inducirán la formación de autoanticuerpos y consecuentemente inmunocomplejos que activarán la vía del complemento. Así se llegará a una situación de hipocomplementemia, donde hay una mala tolerancia a autoantígenos, una eliminación pobre de inmunocomplejos y una reacción inflamatoria mediada por citoquinas, especialmente IFN tipo I, así como la presencia de autoanticuerpos patogénicos. (1)

Según el estudio EPISER realizado por la sociedad española de reumatología entre 1998 y 1999, se evidenció una prevalencia de LES de unos 10 casos por 100.000 habitantes. Otros estudios han mostrado cifras aún mayores y los casos nuevos que aparecen son algo menos de 5 por 100.000. En los últimos años se ha detectado un aumento de frecuencia, lo cual puede ser debido a la mayor supervivencia de los pacientes y a un mejor conocimiento tanto de la enfermedad como de los técnicas de laboratorio, que permiten diagnosticar casos más leves y precoces. (2)

Clínicamente se caracteriza por presentar un curso crónico con exacerbaciones periódicas, donde la remisión completa es algo que extraordinariamente puede ocurrir. La afectación es sistémica, pudiéndose ver afectado cualquier órgano con niveles de gravedad variable. Siendo la forma más frecuente de presentación inicial un cuadro de artralgias, artritis y lesiones cutáneas o un síndrome febril inexplicado en una mujer joven (60% inicio entre 16-55 años).

Los primeros criterios de clasificación del LES se publicaron en 1971. El objetivo era diferenciar el LES de otras enfermedades reumáticas. Los criterios ACR fueron revisados en 1982, se eliminaron algunas manifestaciones clínicas y se añadió la presencia de ANA+. Para que un individuo fuera clasificado como paciente con LES se requería la presencia de cuatro de los 11 criterios, de manera simultánea o seriada, en cualquier periodo de observación.

En 1997, los criterios ACR de 1982 fueron actualizados de nuevo con una revisión menor, que incluía novedades inmunológicas como la presencia de aPL. Dado que se requiere una combinación de cuatro criterios cualesquiera que sean, pacientes sin criterios inmunológicos pueden ser clasificados como LES, a pesar de tratarse de una enfermedad mediada por autoanticuerpos. (3)

Para intentar salvar las limitaciones de los criterios ACR en uso, en 2012 se publicó la propuesta de clasificación y validación del LES realizada por el SLICC. (4)

Para que un paciente sea clasificado como LES es necesario el cumplimiento de cuatro de los 17 criterios, siempre que al menos uno de los criterios sea clínico y uno inmunológico, de presentación simultánea o seriada, o exista NL confirmada por biopsia, en presencia de ANA con o sin anticuerpos anti-ADNdc. Empleando como patrón de referencia el juicio diagnóstico consensuado por expertos, la sensibilidad

de los criterios de clasificación SLICC 2012 en la fase de construcción fue mayor que la de la clasificación ACR 1982-1997 (94 vs. 86%).

Los criterios de clasificación establecidos por la American College of Rheumatology (ACR) (5) y por el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (6) han quedado relegados por los nuevos criterios establecidos por la European League Against Rheumatism (EULAR) y la ACR (EULAR/ACR) (1).

En esta última publicación de consenso en 2019, se establecen nuevos criterios para la clasificación de LES. Estos incluyen la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA >1:80 en células HEp-2 o test similar) en al menos en una ocasión como criterio obligatorio, a lo que se añaden 7 criterios o dominios clínicos y 3 inmunológicos, con puntuaciones de cada criterio que oscilan entre 2 y 10 (**Figura 1**). Los pacientes que tengan más de 10 puntos pueden ser clasificados como LES, con una sensibilidad y especificidad del 96,1% y 93,4%, respectivamente.

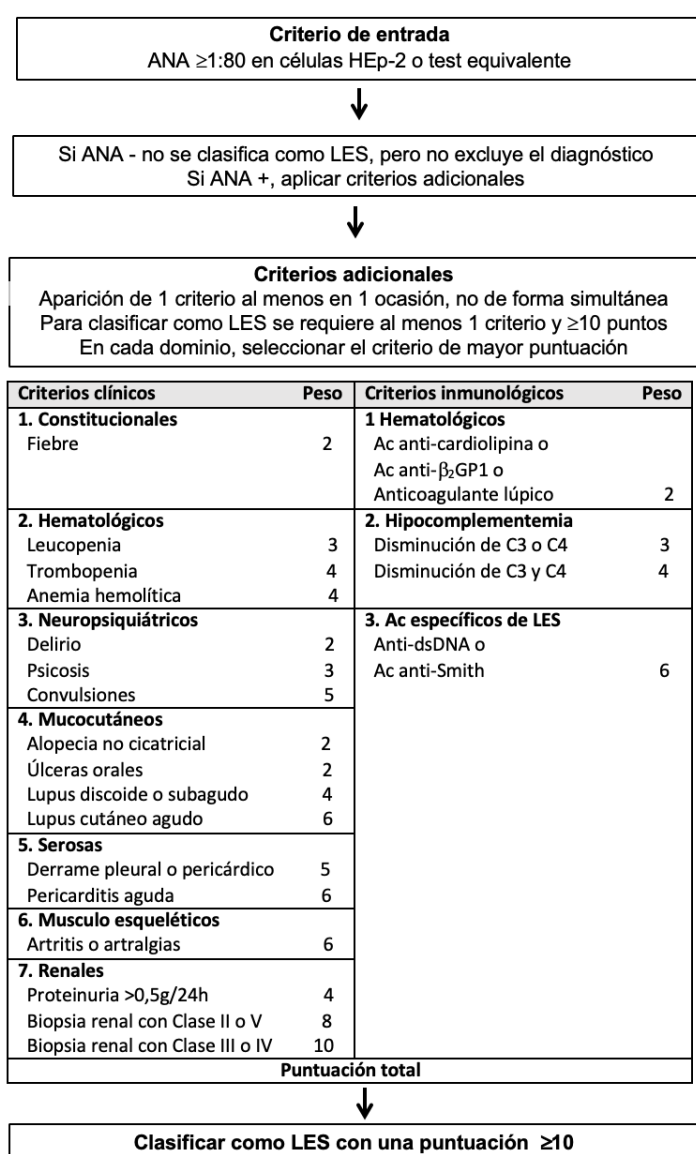


Figura 1. Criterios de clasificación del LES EULAR/ACR 2019 (Referencia 1)

1.1 ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)

Los anticuerpos fundamentales para poder hablar de lupus son los ANA, anticuerpos dirigidos contra antígenos del núcleo celular, estos autoanticuerpos están presentes en otras enfermedades autoinmunes, así como en infecciones o en ancianos con diversas comorbilidades donde hay una apoptosis celular que exponga antígenos nucleares. El Gold Standard para la detección de ANA es la IFI empleando células HEP-2 como sustrato. Las células HEP-2 son células de carcinoma laríngeo humano con mucho núcleo, por lo que exponen muchos antígenos nucleares. Si esta prueba es positiva, el patrón de tinción y el grado de dilución será lo que nos aporte información. Para considerar ANA + en el contexto de un LES es necesario que los autoanticuerpos sean positivos en diluciones 1/80, aun así es poco específico ya que un porcentaje sustancial de personas sanas presenten ANA + a estos niveles de dilución. (9)

Tenemos muchos ANA pero algunos son más específicos de unas conectivopatías y otros de otras.

Tipo de Ac	Prevalencia	Asociación clínica
Ac anti-dsDNA	70-80%	Afectación renal y cutánea Específico de LES
Ac anti-histona	70%	LES inducido por fármacos
Ac anti-Smith (Sm)	10-30%	Muy específico de LES Afectación renal
Ac anti-RNP	25-30%	Enfermedad mixta del tejido conectivo Esclerodermia
Ac anti-Ro (SSA)	30-40%	Afectación renal y cutánea Lupus neonatal Síndrome de Sjögren
Ac anti-La (SSB)	15-20%	Lupus neonatal Síndrome de Sjögren
Ac anti-fosfolípido, Ac anti cardiolipina, β_2 -glicoproteína, Anticoagulante lúpico	20-30%	Trombosis Pre-eclampsia Abortos espontáneos Microangiopatía trombótica
Descenso de C ₃ , C ₄ , CH ₅₀	Variable	Actividad LES

Ac: anticuerpos.

Tabla 1. Alteraciones inmunológicas y su asociación con cada conectivopatía. (Referencia 7)

En la **Tabla 1** vemos reflejados en la anteúltima y última fila los aPL y los niveles de complemento respectivamente, los explicaré brevemente al no tratarse de ANA, como todos los demás anticuerpos que ahí aparecen reflejados. Ambos parámetros, tanto los aPL y los niveles del complemento son muy importantes en el LES, de hecho como vimos en la **Figura 1** Son parte de los criterios de clasificación.

Los niveles de complemento (C3 y C4) en los periodos de inflamación se consumen por lo que estos suelen estar bajos en esta patología, especialmente

en los brotes de la enfermedad. Así que sus niveles pueden ser un buen predictor de la actividad de LES, de hecho este parámetro junto con otros más, entre ellos los niveles incrementados de anti-DNA se juntan en la escala SLEDAI/SLEPDAI para conocer los niveles de actividad del LES tanto previo al embarazo (SLEDAI) **Anexo I** como durante el embarazo y postparto (SLEPDAI).

Por su lado, los aPL están presente en muchas de las pacientes con lupus, aunque originalmente estos anticuerpos son los relacionados con el SAF una patología autoinmune sistémica caracterizada por trombosis y/o patología obstétrica asociada a la presencia de aPL elevados de manera persistente.

Los aPL son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos de carga negativa (como la cardiolipina) y proteínas plasmáticas (por ejemplo, β 2- glicoproteína 1, protrombina, proteína C, proteína S, anexina V.) Están presentes en el 1-5% de individuos sanos sin historia de eventos trombóticos. Asimismo aparecen en el contexto de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente en el LES, donde entre un 20-40% de los pacientes muestra positividad para aPL.

Se distinguen dos grupos de aPL (8):

- aPL incluidos en los criterios de clasificación pueden ser de tres tipos: anticoagulante lúpico (AL) determinado mediante pruebas de coagulación fosfolípido-dependiente, anticuerpos anticardiolipina (aCL) y anticuerpos anti- β 2-glicoproteína 1 (a β 2GPI) determinados mediante ELISA en suero o plasma. Para poder considerar los aPL persistentemente positivos (a títulos moderados o altos), deben ser detectados al menos dos veces con un intervalo mínimo de 12 semanas. (8)
- aPL no incluidos en los criterios de clasificación. Entre ellos se incluyen: anticuerpos anti-Complejo Fosfatidilserina-protrombina (aPS/PT) tipo IgG/M, anti-protrombina (aPT), anti-fosfatidiletanolamida (aPE) tipo IgG/M, anti- anexina V tipo IgG y Proteína C o anticuerpos anti-Proteína S. Actualmente, la SER no recomienda realizar la detección de los mismos en la práctica clínica habitual. (8)

La EULAR (*European League Against Rheumatism*) define dos perfiles de aPL:

- Perfil aPL de alto riesgo: positividad persistente (en dos o más ocasiones, en un intervalo de al menos 12 semanas) para AL únicamente, ya que se ha demostrado que es el máximo predictor de complicaciones trombóticas, siendo este riesgo máximo en pacientes con triple positividad (aCL, A β 2GP y AL).
- Perfil aPL de bajo riesgo: positividad única para aCL o a β 2GPI a títulos bajos o moderados, particularmente en una única determinación (no persistencia).

La prevalencia de los diferentes aPL incluidos en los criterios serológicos varía en función de la clínica. Por un lado, parece que el AL es el predictor más importante de complicaciones trombóticas y obstétricas, siendo este riesgo máximo en pacientes con triple positividad (aCL, a β 2GPI, y AL) por otro lado, títulos altos de los otros aPL, se han asociado a una mayor tasa de complicaciones obstétricas.

2. LUPUS Y EMBARAZO

La evolución de los embarazos en mujeres con LES ha mejorado de forma notable en los últimos años. El estudio epidemiológico de Clark, et al. muestra una reducción del porcentaje de pérdidas embriofetales desde el 40% en el período 1960-1965 al 17% entre los años 2000-2003. A pesar de ello, los embarazos en mujeres con lupus se deben considerar, como norma, de alto riesgo. (13)

2.1 EFECTOS DEL LES SOBRE EL EMBARAZO

Los estudios más recientes internacionales parecen coincidir en que existe un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo, parto y postparto 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. (10)

El riesgo de pérdida fetal está directamente relacionado con el título de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), especialmente de anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG. El riesgo es aún mayor si presentan a la vez títulos altos de aCL y de anticoagulante lúpico (AL). También otros anticuerpos pueden estar implicados en la patogenia de los abortos, como los anti-DNA, que reaccionan con la laminina, la cual ejerce un papel importante en la implantación del óvulo fertilizado en la placenta. Otros factores que influyen en los abortos son: la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción (valorado con la escala SLEDAI), la mayor duración de la enfermedad, la hemólisis, las trombosis recurrentes y la toma de azatioprina o ciclofosfamida durante el embarazo. No obstante, el antecedente de abortos previos es el factor de mayor riesgo para futuros abortos. La tasa de partos prematuros es más alta que en las madres sanas. (11)

Además de aborto y muerte fetal, estas pacientes tienen riesgo de manifestaciones trombóticas venosas y arteriales. La etiología de una oclusión vascular puede ser difícil de distinguir en una paciente con LES. Las causas de estos fenómenos trombóticos son la presencia del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) o la vasculitis lúpica. Es importante distinguir la causa, ya que el SAAF es tratado con fármacos anticoagulantes o antiplaquetarios, mientras que una vasculitis por LES es tratada con inmunosupresores.

Una de las complicaciones más importantes y frecuentes del embarazo es la preeclampsia, tanto en mujeres sanas como en pacientes con LES, a través de los porcentajes de prevalencia de esta complicación quiero reflejar cómo su

padecimiento es mayor en pacientes con LES, un claro ejemplo de cómo esta enfermedad es una causa importante del aumento de comorbilidades obstétricas.

Riesgo de preeclampsia: Es más frecuente en la población americana, con una proporción importante de mujeres afroamericanas y una tasa de preeclampsia en la población general del 5 al 8%. Las pacientes con LES presentan incidencias de esta patología del 13 al 31%, según las series. La preeclampsia es más común en mujeres con nefritis lúpica e insuficiencia renal en el momento de la concepción.

Otros factores de riesgo que se asocian a la preeclampsia en estas pacientes son: edad materna ≥ 40 años, primera gestación, historia personal previa de preeclampsia, lupus activo en el momento de la concepción, anticuerpos anti ds-DNA, anticuerpos antirribonucleoproteína, complemento bajo, obesidad ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), preexistencia de hipertensión y diabetes.

2.2 EFECTOS DEL EMBARAZO SOBRE EL LES

Durante el embarazo y el puerperio (6 semanas a partir del parto), las mujeres con LES presentan más frecuentemente agudizaciones de la enfermedad que las no embarazadas en el mismo período de tiempo, aunque sobre su incidencia existe una gran discrepancia en la bibliografía. El aumento de las agudizaciones durante el embarazo en el LES podría ser debido a que ésta es una enfermedad mediada por inmunocomplejos ligados a un exceso de producción de citocinas Th2: IL-10, al contrario que la artritis reumatoide, que está ligada a un déficit de producción de estas citocinas. En el LES, durante el embarazo no se incrementan los valores séricos de cortisol, progesterona y estrógenos, lo que altera el balance de las citocinas Th1/Th2, inhibiéndose la inmunidad celular y la producción de citocinas Th1 (IL-12 e interferón gamma) y estimulándose la inmunidad humoral y la producción de citocinas Th2 (IL-4 e IL-10). Los valores elevados de anti-ADN se correlacionan con la mayor incidencia de episodios de agudización de la enfermedad y de partos prematuros. (11)

Aun así, los efectos del embarazo sobre la actividad del LES son difíciles de evaluar, ya que es una enfermedad caracterizada por exacerbaciones y remisiones. Si bien numerosos estudios retrospectivos han puesto de manifiesto un empeoramiento del LES con el embarazo, estudios prospectivos recientes con grupos control han aportado datos discordantes. Atendiendo al hecho que alrededor del 50% de mujeres presentan actividad lúpica medible durante el embarazo y que entre el 15 y el 30 % presentan una actividad elevada, cabe considerar que el embarazo probablemente aumente la actividad de la enfermedad. Pese a que los brotes durante el embarazo y el postparto en pacientes con LES son frecuentes en cualquier trimestre de gestación y puerperio, éstos suelen ser cutáneos, articulares y hematológicos leves. (12)

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 (10):

- 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. (12)
- 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. (12)
- 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. (12)

El pronóstico de la enfermedad no empeora durante el embarazo, excepto en los casos de enfermedad visceral grave o presencia de aPL (11).

En ocasiones, el síndrome antifosfolípido se manifiesta por primera vez en forma de aborto, a pesar de ser conocida la presencia de aPL previamente. En las nefropatías graves o fases agudas de la enfermedad pueden requerirse dosis altas de corticoides, que aumentan el riesgo de hipertensión arterial, preeclampsia y osteoporosis, lo que desaconseja el embarazo en ese momento. Por todo ello, se recomienda a las pacientes que procuren quedarse embarazadas después de llevar al menos 6 meses de escasa o nula actividad de la enfermedad. Se contraindica el embarazo en aquellas pacientes con episodios de agudización de la enfermedad o trombosis recientes, aunque no hubieran dejado secuelas, o en aquellas sometidas a diálisis renal o en tratamiento con determinados inmunosupresores, aunque presenten buen estado general. (11)

2.3 DIFERENCIAR BROTE DE LES DE CAMBIOS FISIOLÓGICOS NORMALES EN EL EMBARAZO

Ciertas manifestaciones fisiológicas del embarazo pueden encubrir o solaparse con un posible brote de LES, por lo que es importante conocer cuáles son los cambios fisiológicos que se dan en el embarazo (**Tabla 2**). El complemento suele subir de forma habitual en el embarazo. A veces, el complemento desciende durante el embarazo en una paciente con LES pero se mantiene dentro de los niveles normales porque se había elevado por el embarazo de manera fisiológica, por ello debemos evaluar el descenso del 25% y no solamente los valores absolutos.

Assessment of lupus flares in pregnancy

Feature	Findings Indicative of a Lupus Flare	Findings of Normal Pregnancy That Can Mimic a Flare
Clinical	Active rash of lupus Inflammatory arthritis Lymphadenopathy Fever >38°C (not related to infection or drug) Pleuritis Pericarditis	Fatigue Arthralgias Bland effusions of knees Myalgias Malar and palmar erythema Postpartum hair loss Carpal tunnel syndrome Edema of hands, legs, and face Mild resting dyspnea
Erythrocyte sedimentation rate	Increased	18–46 mm/h <20 weeks' gestation 30–70 mm/h [≥]20 weeks' gestation ¹⁷
Anemia	Hemoglobin <10.5 gm/dL	Hemoglobin >11 gm/dL during first 20 weeks' gestation Hemoglobin >10.5 gm/dL after 20 weeks' gestation ¹⁸
Thrombocytopenia	Platelet count <95,000	Mild in approximately 8% ¹⁹
Urinalysis	Hematuria or cellular casts	Rare hematuria from vaginal contamination
Proteinuria	[≥]300 mg/d	<300 mg/d
dsDNA antibodies	Rising titers	Negative or stable titers
Complement	[≥]25% drop	Usually increased

Tabla 2. Variaciones de parámetros en el embarazo fisiológicos o indicativos de brote lúpico. (Referencia 14)

No es fácil de diferenciar la preeclampsia de un brote de nefritis lúpica, ya que la proteinuria, HTA y deterioro de la función renal son comunes en las dos entidades (**Tabla 3**). Los datos que ayudan a diferenciarlas son el aumento del ácido úrico sérico que sugiere preeclampsia y, por otro lado, la actividad de lupus, la presencia de hematuria y cilindros, la actividad serológica y la disminución del complemento en casos de nefritis lúpica. (13)

Hallazgos clínicos y de laboratorio	Nefritis lúpica activa	Preeclampsia
Hipertensión	Antes de la 20ª semana	Después de la 20ª semana
Proteinuria	≥ 300 mg/día	≥ 300 mg/dl
Sedimento urinario	Hematuria, cilindros	Normal
Ácido úrico	≤ 5.5 mg/dl	> 5.5 mg/dl
Niveles de anticuerpos DNA	Crecientes	Estables o negativos
Calcio en orina/24 horas	≥ 195 mg/día	< 195 mg/día
Niveles complemento	Descenso ≥ 25%	Normales

Tabla 3. Diferenciación de la nefritis lúpica activa de la preeclampsia. (Referencia 13,14)

Como acabo de explicar el embarazo tiene cierta repercusión sobre el nivel de actividad del LES y además estos cambios que se pueden producir durante el embarazo no son fáciles de diferenciar de cambios fisiológicos propios del mismo, por lo que se emplean escalas que miden la actividad del LES previa al embarazo y durante el mismo. Previo a cada embarazo, en las llamadas consultas

preconcepcionales, se ha empleado la escala SLEDAI (**Anexo 1**) y el índice de cronicidad (IC) del formulario SLICC/ACR/DI (**Anexo 2**).

Con la primera escala, se valora el nivel de actividad en el momento, o los 10 días previos y se compone de 24 ítems que recoge manifestaciones específicas en 9 órganos o sistemas con una puntuación máxima de 105. Durante el embarazo se usa el índice SLEPDAI, que se adapta a las manifestaciones fisiológicas que se sufren durante el embarazo.

Con el IC se conoce el daño orgánico irreversible que ha provocado el LES en cada mujer y que va a ser un determinante claro sobre su pronóstico futuro.

2.4 LA IMPORTANCIA DE PLANIFICAR Y MONITORIZAR EL EMBARAZO

Los embarazos planificados tienen pocas complicaciones, muy similares a las embarazadas sin lupus. Por el contrario, en los no planificados se pierde el 25% de los bebés, existe parto pretérmino en el 37,5% y se activa la enfermedad en prácticamente todos. Por eso la planificación del embarazo en una paciente con LES es algo fundamental.

Según el estudio realizado en 2002 en el hospital Clinic de Barcelona llevado a cabo por Ricard Cervera es fundamental una visita preconcepcional del embarazo en pacientes con LES para aconsejarlas sobre si se encuentran en un momento idóneo con respecto a su enfermedad de base para quedarse embarazadas, para ello se emplea un cuestionario de consejo prenatal que incluye las siguientes consideraciones:

- Cuestiones médicas:
 - ¿Está la enfermedad en remisión? ¿Desde cuándo?
 - ¿La paciente tiene factores de alto riesgo?
 - ¿Qué medicamentos utiliza? ¿Se debe cambiar?
 - ¿Qué medicación se podrá utilizar durante la gestación?
 - ¿Qué otros tratamientos serían necesarios?
 - ¿Qué medicación se puede usar en los brotes?
 - Posibilidad de ingreso hospitalario
- Cuestiones sociales:
 - ¿La paciente podrá cuidar a su recién nacido?

Dentro de los factores de alto riesgo se encuentran: anticuerpos anti-RO, anti-La, AAF, embarazo múltiple, afectación pulmonar, cardíaca o renal, actividad lúpica, tratamiento con dosis altas de glucocorticoides o inmunosupresores, problemas obstétricos previos (20)

También hay que considerar que hay ciertas contraindicaciones para el embarazo; hipertensión pulmonar (PAP >50mmHg), enfermedad pulmonar restrictiva, insuficiencia cardíaca, ERC (creatinina >2,8mg/dl), preeclampsia grave o síndrome de HELLP en tratamiento con AAS y heparina, AVC durante los 6 meses previos, brote lúpico grave durante los 6 meses previos. (20)

Considerando que el tratamiento debe individualizarse en cada paciente el tratamiento ideal sería aspirina 100mg/día o aspirina 100mg/día más HBPM. En el

tratamiento de los brotes debería emplearse prednisona (0,2-1mg/kg/día), azatioprina o HCQ.

En cuanto a la monitorización, en la primera visita se realiza la siguiente analítica: hemograma, perfil bioquímico, complemento (C3, C4), ANA, anti-ADN, ENA, AAF y rutina en orina. Posteriormente, en el cuarto y séptimo mes se realiza una analítica, que comprende, al menos, los siguientes parámetros: hematimetría, creatinina, complemento, ANA, anti-ADN, APTT, orina y, en caso de nefropatía, proteinuria de 24 h y aclaramiento de creatinina. A esto hay que añadir las pruebas sistemáticas solicitadas por el obstetra, que comprenden: en el primer trimestre, serología de lúes, rubéola, toxoplasmosis y VIH, grupo sanguíneo y Rh; en el segundo, test de O'Sullivan entre las semanas 24 y 28, y en el tercer trimestre, serología de lúes y HBsAg.

El obstetra realiza una ecografía en cada visita. A partir de la semana 20, se realiza un eco-Doppler de la arteria umbilical en cada consulta, para determinar su índice de resistencia al flujo sanguíneo. Su aumento refleja la presencia de fenómenos trombóticos en dicha localización, que reducen el aporte sanguíneo al feto, con el consiguiente riesgo de aborto.

A partir de la semana 28 se realiza una cardiotocografía en todas las citas. El ritmo cardíaco fetal debe estar entre 120 y 160 lat/min. En caso de presencia de ASSA/Ro y/o SSB/La, o de trastornos del ritmo cardíaco fetal en la cardiotocografía, se realiza una ecocardiografía fetal entre las semanas 16-26 y otra en la semana 32 para excluir un bloqueo auriculoventricular, que se repetirá en caso de enfermedad cardíaca fetal. El ritmo cardíaco fetal se obtiene por el recuento de las contracciones de las paredes ventriculares y/o apertura de las sigmoideas en la ecocardiografía fetal. (11)

2.5 MEDICACIÓN DEL LES DURANTE EL EMBARAZO

Uno de los pilares más importantes que deben considerarse en la visita preconcepcional en pacientes con LES es el tratamiento farmacológico que las pacientes deberán tomar durante su embarazo, evitando fármacos con potencial teratogénico. En muchas situaciones esto no sucede así y la realidad es que, hay pacientes que acuden a consulta ya embarazadas, por lo que es importante suspender la medicación que estén tomando en ese momento si esta es teratogénica, lo más rápido posible. En este sentido, este es un campo complicado ya que la mayoría de los fármacos que se comercializan no han sido probados en estudios en mujeres embarazadas. Los corticoides (excepto dexametasona y betametasona) usados en el tratamiento del LES son inactivados en gran medida por las hidroxilasas de la placenta, por lo que no es un medicamento perjudicial para el feto. Aun así, se recomienda usar las dosis menores posibles de corticoides (<20mg/día); en caso de brote, puede usarse metilprednisolona IV.

La hidroxicloroquina, uno de los tratamientos bases también se puede suministrar durante el embarazo. La suspensión de HCQ durante el embarazo es un factor de riesgo para que aparezcan brotes. Los tratamientos inmunosupresores algunos de

Ellos pueden estar contraindicados por atravesar la placenta y producir daño fetal, en este caso, deben ser suspendidos 3 meses antes del embarazo.

Los anticoagulantes y antiplaquetarios también pueden ser requeridos en el tratamiento del LES durante el embarazo. Los anticoagulantes se usan en caso de riesgo trombótico, es importante saber que la warfarina está contraindicada entre las semanas 6-12 de embarazo. En el caso de los antiagregantes la aspirina es segura y en caso de tratamiento con la misma, debe continuarse la pauta durante todo el embarazo. (11,15) por el contrario, otros antiagregantes como la ticlopidina están contraindicados y el clopidogrel no está clara su seguridad durante el embarazo.

Muchas mujeres con LES padecen HTA o pueden desarrollarla durante el embarazo, por lo que es importante conocer qué fármacos antihipertensivos están contraindicados. (15).

Drug	Permitted	Contraindicated
Steroids	Prednisolone, pulse methylprednisolone Betamethasone, dexamethasone	NA
Antimalarials	Hydroxychloroquine	NA
Immunosuppressives	Azathioprine Cyclosporine Tacrolimus	Cyclophosphamide Mycophenolate mofetil Methotrexate Leflunomide Rituximab Belimumab
Antiplatelets	Aspirin	Ticlopidine Clopidogrel
Anticoagulants	Heparin	Warfarin
Antihypertensives	Methyldopa Labetalol Nifedipine Hydralazine (with caution) Beta-adrenergic blocking agents (with caution)	ACE inhibitors ARBs Diuretics
Analgesics and anti-inflammatory drugs	Acetaminophen NSAIDs (until week 32)	Cyclo-oxygenase 2 inhibitors
Osteoporosis preventing treatments	Calcium supplements Vitamin D	Bisphosphonates
Abbreviations: ACE, angiotensin-converting-enzyme; ARB, angiotensin-receptor blocker; NA, not applicable; SLE, systemic lupus erythematosus. Modified from Lateef, A. & Petri, M. in <i>Rheumatology and the Kidney</i> 2 nd edn Ch. 7 (eds Adu, D. & Emery, P.) 87 (Oxford University Press, Oxford, 2012), by permission of Oxford University Press.		

Tabla 4. Fármacos permitidos y contraindicados durante el embarazo para el tratamiento del LES. (Referencia 15)

3. LUPUS NEONATAL

El lupus neonatal es una enfermedad rara con una incidencia estimada de 1/10.000-20.000 recién nacidos (RN) y predominio en el sexo femenino. Se produce debido al paso

transplacentario de autoanticuerpos maternos tipo IgG, generalmente anti-Ro (SSA) (95%), anti-La (SSB) y menos frecuentemente anti-U1RNP. Aunque puede afectar a múltiples órganos, las 2 formas clínicas más frecuentes son la afectación dermatológica (lupus subagudo), presente en el 50% de los casos, y el bloqueo auriculoventricular completo (BAVC), que se encuentra en un 50% de los RN. Ambas coexisten solo en un 10% de los casos.

Otras formas de presentación cursan con afectación hepática, hematológica, neurológica, respiratoria y digestiva, que suelen remitir antes del año de edad, coincidiendo con la desaparición de los autoanticuerpos maternos. Por el contrario, el BAVC permanece en la mayoría de los casos, necesitando la implantación de un marcapasos precozmente.

El diagnóstico de lupus neonatal requiere de un alto índice de sospecha y la ausencia de antecedentes familiares lo dificulta. Solo el 50% de las madres presentan síntomas de conectivopatía al diagnóstico, principalmente lupus eritematoso sistémico (LES) o síndrome de Sjögren. El resto, aunque asintomáticas, presentan riesgo de desarrollar en el futuro una conectivopatía (16).

La alteración cardiológica característica del LEN es el BAVC, que es la manifestación clínica más grave debido a su irreversibilidad y a que presenta una alta tasa de mortalidad y morbilidad, requiriendo un marcapasos permanente en la mayoría de los pacientes que sobreviven. El riesgo de compromiso cardíaco en el primer hijo de madre anti-Ro positiva es del 1-2% y el de recurrencia en un segundo hijo, del 18%. Actualmente, se estudia la eficacia de la inmunoglobulina por vía intravenosa como profilaxis del BAVC en embarazos de riesgo (madres que ya tienen hijos con lupus neonatal) y se indica la monitorización con ecocardiografía fetal desde la semana 16 y 26 de gestación en toda madre con anti-Ro positivo.

El pronóstico de la enfermedad lo marca el compromiso cardíaco, ya que las restantes manifestaciones son, en su mayoría, transitorias y autolimitadas (16).

4. ESCALAS DE PREDICCIÓN DE RIESGO

A lo largo de los diferentes apartados se han visto las posibles complicaciones que pueden ocurrir durante un embarazo en una paciente con LES, tanto a nivel materno como fetal. Por ello, para evitar este tipo de complicaciones se han creado escalas de estratificación de riesgo cuyo objetivo es, por un lado, detectar casos de riesgo elevado y ser capaces de prevenir las complicaciones y también detectar casos de riesgo bajo y evitar el sobretratamiento. Las dos escalas de riesgo fundamentales, diseñadas en un primer momento para el SAF, son: antiphospholipid score (aPL-S) y Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS). La primera tiene en cuenta solo el perfil de aPL (aCL, anti- β 2GPI, aPS-PT y LA) mientras que la segunda añade a lo anterior la combinación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

El primer estudio en el que se definió el aPL-S y se evaluó su eficacia como herramienta diagnóstica y predictora de trombosis en SAF fue realizado en 2012 por Otomo et al (17). Se calcularon los riesgos relativos de tener manifestaciones de SAF (trombosis/ patología obstétrica) en una cohorte de pacientes (n=233) que tenían algún tipo de enfermedad autoinmune. Se estableció así la escala aPL-S analizando el perfil APL. Para definir la

escala aPL-S se calculan los riesgos relativos (determinados por OR) de tener manifestaciones APS (trombosis o patología obstétrica) para cada una de las pruebas de AAF y se diseñó una fórmula original de la siguiente manera: $aPL-S = 5 \times \exp ([OR] - 5)/4$

Atendiendo a las pruebas serológicas realizadas en el estudio, por un lado la determinación de AL se llevó a cabo mediante tres pruebas de coagulación fosfolípido-dependiente: tiempo de tromboplastina parcial activado [APTT], tiempo de veneno de víbora Russell diluido [dRVVT] y tiempo de coagulación de caolina [KCT] de acuerdo con las pautas recomendadas por el Subcomité de Anticoagulante Lúpico / Anticuerpo antifosfolípido del Comité científico y de estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Por otro lado, los anticuerpos anticardiolipina (IgG / IgM), $\alpha\beta_2GPI$ (IgG / IgM) y aPS / PT (IgG / IgM) se analizaron mediante ELISA.

El cálculo del APL-S y las pruebas utilizadas para ello se muestran en la **Tabla 5**.

En este primer estudio de Otomo (17) se llegó a la conclusión de que aquellos pacientes con un aPL-S más alto tenían un mayor riesgo de trombosis y MO en comparación con aquellos con puntuaciones más bajas. Asimismo, el análisis multivariante que pretendía estudiar el riesgo de trombosis, consideró la suma de: aPL-s alto >30, edad, tratamiento con glucocorticoides, HTA, hiperlipidemia, diabetes, LES, artritis reumatoide. De esta manera, se demostró que un aPL-S ≥ 30 constituye un factor de riesgo independiente de trombosis (HR=3,144 [IC del 95%: 1,383-7,150], $p=0,006$).

Posteriormente la utilidad del aPL-S fue validada por distintos grupos investigadores, el estudio de K Oku et al. (19) del grupo de Otomo et al (17). Realizaron el mismo estudio sobre otra cohorte que incluyó 296 pacientes y fueron seguidos durante más de 2 años (una media de seguimiento de 72 meses) también Sciasia et al. (18,22,23) utilizando diferentes cohortes de pacientes llegaron a los mismos resultados que Otomo.

aPL tests	Cutoff	OR (95% CI)	aPL score
APTT mixing	>49 s	5.36 (2.53–11.4)	5
APTT confirmation (ratio)	>1.3	4.81 (1.79–12.9)	2
	>1.1	4.38 (1.96–9.76)	1
KCT mixing	>29 s	6.64 (3.17–13.9)	8
dRVVT mixing	>45 s	3.93 (1.74–8.88)	4
dRVVT confirmation (ratio)	>1.3	3.72 (1.38–10.1)	2
	>1.1	3.7 (1.65–8.27)	1
IgG aCL high titres (GPL)	>30	11 (2.72–44.5)	20
IgG aCL low/medium titres (GPL)	>18.5	4.31 (1.63–11.3)	4
IgM aCL (MPL)	>7	1.79 (0.45–7.22)	2
IgG $\alpha\beta_2GPI$ high titres	>15	19.3 (5.11–72.7)	20
IgG $\alpha\beta_2GPI$ low/medium titres	>2.2	5.4 (0.32–3.20)	6
IgM $\alpha\beta_2GPI$	>6	1.02 (0.32–3.00)	1
IgG aPS/PT high titres	>10	11.1 (3.25–38.1)	20
IgG aPS/PT low/medium titres	>2	8.81 (3.39–22.9)	13
IgM aPS/PT	>9.2	6.45 (1.05–39.8)	8

aPL antiphospholipid antibody, *OR* odds ratio, *CI* confidence interval, *APTT* activated partial thromboplastin time, *KCT* kaolin clotting time, *dRVVT* dilute Russell's viper venom time, *aCL* anticardiolipin antibody, *GPL* IgG phospholipid units, *MPL* IgM phospholipid units, *$\alpha\beta_2GPI$* anti- β_2 -glycoprotein I antibody, *aPS/PT* phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody

Tabla 5. Cálculo de la escala aPL. (Referencia 17)

Factores de riesgo cardiovascular convencionales. Desarrollo GAPSS

Como la trombosis es un trastorno multifactorial, los factores de riesgo cardiovascular clásicos (FRCV), como la hipertensión, la hiperlipidemia, la diabetes, la obesidad y el tabaco se han estudiado intensamente en pacientes con SAF y portadores de aPL. Entre estos factores de riesgo, la hipertensión a menudo se informa como un factor de riesgo independiente de episodios trombóticos en estos pacientes. Asimismo, atendiendo al estudio de Erkan y su grupo en pacientes con SAF y aPL, parece que de entre los factores de riesgo típicos, la hipertensión y el tabaquismo son los únicos factores de riesgo relacionados con la trombosis arterial. Un estudio reciente mostró que fumar y tener una triple positividad de aPL o positividad única a LA se asocia claramente con la trombosis venosa (24).

Puesto que la trombosis es un proceso multifactorial en el que no solo es importante el perfil de aPL, sino también la presencia de FRCV, parece que el APL-S es insuficiente a la hora de estimar el riesgo, tampoco estima el riesgo de pérdidas fetales, y surge la necesidad de considerar otras variables relevantes en el desarrollo de complicaciones. De este modo Sciascia y su grupo crean en 2013 la escala GAPSS (22), la cual tiene en cuenta la combinación de FRCV independientes (hiperlipidemia e hipertensión arterial) y el perfil de positividad de aPL (aCL, anti- β 2GPI, aPS-PT y LA). Los criterios incluidos en la escala GAPSS se recogen en la **Tabla 6**.

El grupo de Sciascia et al. Llevaron a cabo un estudio con 211 pacientes con diagnóstico de LES según los criterios de 1982. Tuvieron en cuenta datos sobre FRCV (tabaco, hiperlipidemia, HTA, anticonceptivos orales, diabetes) el perfil aPL, ANA, ENA (anticuerpos Ro, La Sm, RNP) y anti-dsDNA. También valoraron en su estudio la toma de aspirina (100mg), anticoagulantes orales e HCQ.

	β -coefficient	GAPSS
aPL		
aCL (IgG and/or IgM)	2.63	5
ab2GPI (IgG and/or IgM)	2.02	4
aPS/PT (IgG and/or IgM)	1.78	3
LAC	2.35	4
Conventional risks		
Hyperlipidemia	1.73	3
Arterial hypertension	0.54	1
Cutoff value of GAPSS for the high-risk thrombotic patients is reported as 12 [47] or 16 [48]		
<i>aPL</i> antiphospholipid antibody, <i>aCL</i> anticardiolipin antibody, <i>aβ2GPI</i> anti- β 2-glycoprotein I antibody, <i>aPS/PT</i> phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody, <i>LAC</i> lupus anticoagulant		

Tabla 6. Criterios incluidos en la escala GAPSS. (Referencia 2)

Los FRCV se evaluaron siguiendo las directrices de la guía NICE. A todos los pacientes que se incluyeron en el estudio se les llevó a cabo un examen físico, se les valoró los niveles de presión arterial y además se les realizó una flebotomía para conocer así sus FRCV, los parámetros que se tuvieron en cuenta fueron: la hipertensión arterial se definió como presión arterial alta en al menos dos ocasiones (TAS ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg) o uso de medicación hipertensiva oral; los niveles séricos de colesterol total y HDL se determinaron con métodos enzimáticos estandarizados y se interpretaron de acuerdo con los valores: colesterol total ≥ 200 mg/dl y colesterol HDL

< 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. La diabetes se definió como niveles de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl al menos en dos ocasiones o uso de insulina o hipoglucemiantes orales.

Por otro lado, los anticuerpos anticardiolipina (IgG / IgM), a β 2GPI (IgG / IgM) y aPS / PT (IgG / IgM) se analizaron mediante ELISA y el AL se determinó siguiendo las pautas recomendadas por el Subcomité de Anticoagulante Lúpico / Anticuerpo antifosfolípido del Comité científico y de estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (22).

Posteriormente, a cada uno de los factores de riesgo que se incluyeron en la escala GAPSS se le atribuyó un valor proporcional al coeficiente beta de regresión, calculado según un análisis multivariante, por lo que niveles más altos en la escala GAPSS, otorgan al paciente un mayor riesgo de desarrollo de complicaciones trombóticas.

Tras realizar el análisis multivariante en la cohorte de estudio (la media de edad de la cohorte era de 42,8 años y el tiempo de duración de la enfermedad 11,4), únicamente la hiperlipidemia y la hipertensión arterial fueron considerados como factores de riesgo independientes para desarrollar cualquier trombosis/pérdida fetal o ambos. El resto de FRCV no demostró una asociación estadísticamente significativa y por tanto no se incluyeron en el GAPSS. Los resultados del estudio evidenciaron que aquellos pacientes que experimentaron trombosis y/o MO presentaban valores más altos de GAPSS en comparación con aquellos sin eventos clínicos, hecho que fue validado más adelante por diferentes cohortes llegando a resultados similares.

Con respecto a los anticuerpos: LA, aCL (IgG/IgM), anti- β 2GPI (IgG/IgM), aPS/PT (IgG/IgM) eran los únicos que se asociaban de manera independiente con el desarrollo de manifestaciones clínicas, por lo que fueron los únicos que se incluyeron en la escala GAPSS.

Al año siguiente, en 2014, el mismo grupo de Savino Sciascia et al. (23) que desarrolló el GAPSS llevaron a cabo un estudio para comprobar su eficacia, para ello incluyeron una cohorte de 62 pacientes. En este momento demostraron que la escala GAPSS era una herramienta útil en el manejo de pacientes con manifestaciones clínicas de SAF. Además aseguraron que valores más altos en la escala GAPSS se asociaban a más riesgo de trombosis que a riesgo de pérdidas fetales, y que cuando la escala GAPSS era aún mayor el riesgo de desarrollar ambas manifestación era aún superior. En definitiva, valores > 11 en la escala GAPSS se asociaban a pacientes de alto riesgo de desarrollo de trombosis o pérdidas fetales.

Ese mismo año, a finales de 2014, el grupo de Savino Sciascia et al. (18) de nuevo, desarrollaron otro estudio para confirmar la utilidad de la escala GAPSS, esta vez la cohorte incluía 51 pacientes con diagnóstico de LES y dichas paciente fueron seguidas en un a chorote prospectiva, por lo que la escala GAPSS se calculó a lo largo del estudio en diversas ocasiones, por lo que ellos evidenciaron que aumentos anules en la escala GAPSS se asociaron con el desarrollo de eventos vasculares ($p=0,0316$). Cuando este aumento se incrementaba en 3 puntos en la escala de GAPSS es cuando los resultados eran más fiables ($p=0,0001$). De la misma manera, cuando los valores en la escala GAPSS bajaron 3 puntos o más, el riesgo de estos pacientes de que experimentaron una trombosis era menor ($p=0,0027$).

En 2020, Karen Schreiber et al. (27) realizaron un estudio de validación del GAPSS en una cohorte de mujeres con LES y AAF. Se incluyeron 143 mujeres con LES y antecedentes de embarazo. Las pacientes con 3 o más abortos espontáneos tempranos consecutivos (<10 semanas), muerte fetal, un aborto espontáneo <10 semanas de gestación, parto prematuro (<34 semanas), preeclampsia (<34 semanas), muerte fetal e infarto placentario tuvieron valores de GAPSS significativamente más altos en comparación con aquellas sin complicaciones previas del embarazo. La OR de tener MO con valores de GAPSS ≥ 8 fue de 20 en comparación con aquellos con un GAPSS ≤ 1 ($p<0,001$).

Problemas en la aplicación clínica de APL-S Y GAPSS

Los resultados de estos estudios parecen prometedores ya que apoyan el uso del APL-S y GAPSS como herramientas diagnósticas y/o de estratificación del riesgo en pacientes con SAF y otras enfermedades autoinmunes asociadas. Sin embargo, hasta ahora, tanto el aPL-S como el GAPSS han tenido escaso uso en la práctica clínica habitual. Una de las principales razones de esto es que dichas escalas requieren múltiples pruebas de determinación de aPL que no se realizan de forma rutinaria en los hospitales, en particular el aPS/PT. Por este motivo se crearon tanto el aPL-S modificado como el aGAPSS que excluyen los anticuerpos anteriores obteniendo resultados similares a la escala original. Por otro lado, se requiere una estandarización de las pruebas de determinación de aPL ya que actualmente existe una variación de resultados entre laboratorios no despreciable. Además, las pruebas de determinación de LA pueden dar lugar a falsos positivos o falsos negativos. Recientemente, se han introducido en el mercado plataformas automatizadas de detección de aPL que mejorarán la reproducibilidad; sin embargo, aún se necesitan más estudios en esta área.

También se requiere la estandarización de las propias escalas, ya que el punto de corte de GAPSS difiere entre distintos estudios (GAPSS >16 o GAPSS > 11 como predictor de trombosis).

En el reciente estudio de García et al. (25) realizado en 2020 se evalúa la utilidad del aGAPSS en pacientes con LES en Argentina. Ellos emplean la escala GAPSS ajustada porque consideran que un modelo ajustado que excluya el anti-fosfatidilserina/protrombina, sugiere que la puntuación es capaz para estratificar a los pacientes por su tasa de eventos haciéndolo ampliamente aplicable a la práctica clínica. Porque el propio LES es ya de por sí un factor de riesgo independiente para desarrollar

eventos trombóticos arteriales y venosos, por lo que es importante tener herramientas para medir este riesgo y para desarrollar intervenciones oportunas. En el análisis univariante de García et al. Se consideran otros fenómenos que puedan promover las trombosis como son: inmovilización, cirugías y la hipertensión. Llegaron a objetivar que los anticuerpos LA, aCL y anti-Smith se asocian con trombosis y/o morbilidad obstétrica ($p < 0,05$ para los tres anticuerpos, lo que hace estos resultados estadísticamente significativos). Además el análisis de regresión mostró que los anticuerpos aCL eran factores de riesgo de eventos trombóticos independientes ($p = 0,015$) y que los anticuerpos anti-Smith fueron asociados negativamente a su ocurrencia ($p = 0,005$). La mediana de aGAPSS fue significativamente mayor en los pacientes que experimentaron un evento (trombosis y/o morbilidad en el embarazo) en comparación con aquellos sin dichas complicaciones. ($p < 0,001$). Figura 1. Utilizando la puntuación aGAPSS, el AUC fue de 0,64 (95%IC 0,58-0,70). El mejor punto de corte para el diagnóstico de trombosis y/o complicaciones del embarazo fue aGAPSS > 4 , con un 62,8% de sensibilidad y un 62,8% de especificidad.

Escala EUREKA

El grupo de Pregolato et al. (26) intenta predecir el riesgo de sufrir complicaciones obstétricas en pacientes que no tienen un diagnóstico de SAF porque no cumplen criterios, pero que sí que presentan anticuerpos aPL. Los aPL, los biomarcadores séricos de SAF, son las causas adquiridas más frecuentes de morbilidad del embarazo. Este estudio investiga el impacto de la positividad de aPL que cumple los criterios de clasificación ('criterios aPL') y en títulos inferiores a los umbrales considerados por los criterios de clasificación ('aPL de títulos bajos') y evalúa la eficacia de la aspirina en dosis bajas (LDASA), heparina de bajo peso molecular (HBPM) y HCQ para reducir la probabilidad de morbilidad obstétrica.

Se recopilaron retrospectivamente datos sobre 847 embarazos en 155 mujeres con aPL persistente en cualquier título y 226 mujeres con enfermedades autoinmunes y aPL negativo. Se aplicó un modelo de ecuaciones de estimación generalizada para medidas repetidas para cuantificar la probabilidad de MO (PMO) en diferentes situaciones clínicas.

Las pacientes del estudio se dividieron en casos y controles. Siendo los casos pacientes con títulos positivos de cualquier aPL, a cualquier nivel, habiendo sido confirmada esta positividad con 12 semanas de separación. Los controles eran pacientes con algún tipo de enfermedad autoinmune pero títulos de aPL persistentemente negativos. Para cada una de las pacientes se recogieron datos como: enfermedades sistémicas autoinmunes, enfermedades autoinmunes órgano-específicas, antecedentes de trombosis arterial/venosa, IMC, tabaco, ANA (a títulos mayores de 1/160), tratamiento para HTA. A su vez, para cada uno de los embarazos se recogieron datos: edad al embarazo, perfil aPL, tratamiento recibido (LDASA 100mg/día, HCQ, HBPM).

Varias variables binarias se consideraron como factores independientes potencialmente relevantes que afectan el resultado del embarazo: títulos bajos de aPL vs negatividad aPL, edad > 35 años vs edad < 35 años, enfermedad autoinmune sistémica vs no padecer enfermedad autoinmune sistémica, tabaco vs no tabaco, enfermedad autoinmune

órgano-específica vs no padecer enfermedad autoinmune órgano-específica, IMC >30 vs IMC<30, tratamiento para HTA vs no tomar tratamiento para HTA.

Se reveló que ajustar por edad, HTA, obesidad, tabaco, enfermedad autoinmune sistémica era suficiente para predecir el efecto total de títulos de aPL, perfil de aPL, LDASA, HCQ y HBPM.

En este estudio se observó la relación que tiene el perfil de aPL y los títulos de aPL en el futuro desarrollo de morbilidad obstétrica y cuál es el efecto del tratamiento. El AL fue sin duda el principal factor que induce el desarrollo de morbilidad obstétrica, seguido de anti-β2GPI IgG. Así se estratificó en categorías de riesgo para aquellas pacientes que cumplían criterios de aPL y aquellas que tenían títulos bajos de aPL y por tanto no cumplían criterios. Para las que no cumplían criterios aPL, se estratificó en:

- Riesgo bajo: aCL IgG, aCL IgM, anti-β2GPI IgM solos o combinados
- Riesgo moderado: anti-β2GPI IgG solo o combinado con algunos de los anticuerpos del riesgo bajo.

Para las pacientes que sí cumplían criterios aPL, se dividieron en:

- Riesgo bajo: aCL IgG, aCL IgM, anti-β2GPI IgM solos o combinados
- Riesgo moderado: anti-β2GPI IgG solo o combinado con anticuerpos de riesgo bajo
- Riesgo alto: LA solo
- Riesgo muy alto: LA y β2GPI IgG

Así se fue probando que niveles bajos de aspirina solo reducían la morbilidad obstétrica en pacientes con riesgo bajo del primero grupo, es decir, en pacientes que no cumplen criterios aPL. Al añadir a la aspirina la HBPM, se vio que el riesgo de sufrir morbilidad obstétrica se reducía también en las pacientes de riesgo moderado, es decir, se beneficiaban de este tratamiento todas las pacientes que no cumplían criterios aPL. Dentro de las mujeres que cumplían criterios de aPL el riesgo se vio reducido solo en aquellas con riesgo bajo. La combinación de LDASA y HCQ benefició a todas las pacientes salvo a las que cumplían criterios aPL y estaban en riesgo moderado o alto o muy alto. La triple terapia de HCQ, aspirina y HBPM benefició a todas excepto a aquellas que cumplían criterios aPL y tenían riesgo muy alto (AL junto con β2GPI IgG).

A partir de estos datos se pudo establecer una escala de estratificación de riesgo, la escala conocida como EUREKA, su importancia radica en conocer cómo los distintos niveles de aPL y su perfil influyen en la gravedad y en la frecuencia de sufrir morbilidad obstétrica, ver que todas las pacientes con títulos de aPL (aunque no cumplan criterios) pueden beneficiarse de tratamiento ya que también tienen un riesgo mayor de sufrir comorbilidad obstétrica en comparación con pacientes sanas (negatividad aPL).

Parameter	Estimate (95% CI)	SE	z-value	OR (95% CI)	P-value
β_0 intercept	-0.46 (-0.91, -0.02)	0.2261	-2.04	0.6 (0.40, 0.98)	0.0413
Covariates					
β_1 = low-titre aPL	1.03 (0.48, 1.58)	0.28	3.66	2.80 (1.62, 4.88)	0.0003
β_2 = criteria aPL	1.23 (0.65, 1.81)	0.29	4.18	3.42 (1.92, 6.09)	<.0001
β_3 = LA	1.03 (0.52, 1.55)	0.26	3.94	2.80 (1.68, 4.70)	<.0001
β_4 = anti- β 2GPI IgG	0.56 (0.14, 0.98)	0.22	2.62	1.75 (1.15, 2.67)	0.0089
β_5 = LDASA	-1.31 (-1.92, -0.71)	0.31	-4.26	0.27 (0.15, 0.49)	<.0001
β_6 = LDASA + LMWH	-2.29 (-2.85, -1.73)	0.29	-7.97	0.10 (0.06, 0.18)	<.0001
β_7 = HCQ	-0.54 (-1.09, 0.02)	0.28	-1.90	0.58 (0.34, 1.02)	0.0571
Confounders					
β_8 = age	0.11 (-0.22, 0.44)	0.17	0.64		0.5198
β_9 = systemic AD	-0.37 (-0.81, 0.08)	0.23	-1.61		0.1072
β_{10} = arterial hypertension	0.46 (-0.24, 1.17)	0.36	1.29		0.1982
β_{11} = obesity	-0.18 (-0.72, 0.36)	0.28	-0.65		0.5180
β_{12} = smoking	0.25 (-0.63, 1.13)	0.45	0.57		0.5718

SE: standard error.

Tabla 7. Cálculo de PMO según el perfil y nivel de aPL y tratamiento. (Referencia 25)

OBJETIVOS

1. Determinar el valor de la escala de estratificación de riesgos aGAPASS para predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas en pacientes con LES durante el embarazo, así como el impacto sobre el recién nacido y el desarrollo de brotes de LES.

1.1 Desenlace obstétrico (APO)

Se considerará el impacto del LES en el desenlace obstétrico, para lo cual se han recogido datos de cada paciente acerca sobre su embarazo para valorar el porcentaje de complicaciones obstétricas. Se entiende como un impacto en el desenlace obstétrico el aborto por debajo de las 10 semanas de embarazo, la muerte fetal a partir de las 10 semanas en cualquier momento de la gestación, el desprendimiento de placenta así como la preeclampsia a partir de la semana 20 de gestación y un recién nacido prematuro antes de la semana 37, existiendo una subclasificación de gran prematuro a los nacidos antes de la semana 34 de gestación.

1.2 Impacto sobre el recién nacido

Para conocer el impacto de la enfermedad sobre el recién nacido se han valorado las características más destacables al momento del nacimiento como son la edad gestacional, PH, APGAR al minuto y a los 5 minutos del parto, el peso y acorde con este parámetro los recién nacidos de bajo peso, es decir, los menores de 2500 gramos.

1.3 Desarrollo de brotes de LES

Finalmente se valora la repercusión del embarazo sobre el curso de la enfermedad, teniendo en cuenta el número de manifestaciones que presentan las pacientes en el embarazo (hematológicas, cutáneas, renales, cardiopulmonares y musculoesqueléticas), así como la existencia de brotes de la enfermedad durante el parto y/o postparto, considerando como brote un aumento de 4 puntos en la escala SLEDAI/SLEPDAI y un cambio en el tratamiento farmacológico llevado a cabo por el facultativo. Finalmente se recoge la historia de nefritis lúpica y la puntuación en la escala SLEDAI los 10 días previos al embarazo.

APO	RECIÉN NACIDO	BROTE LES
ABORTO (<10 semanas)	EDAD GESTACIONAL (en semanas)	MANIFESTACIONES EN EL EMBARAZO
MUERTE FETAL (>10 semanas)	PESO MEDIO	MANIFESTACIONES EN EL POSTPARTO
ABRUPTIO PLACENTAE	RECIÉN NACIDO DE BAJO PESO (<2500gr)	TRATAMIENTO MÉDICO
PRE-ECLAMPSIA	APGAR	SLEDAI/SLEPDAI
PRTÉRMINO (<37 semanas)	PH	NEFRITIS LÚPICA

Tabla 8. Objetivos a estudio: Impacto del LES en el embarazo y del embarazo en el LES

2. Determinar el valor de la escala EUREKA (considerando el título y el tipo de aPL) para predecir el desarrollo de complicaciones obstétricas en pacientes con LES durante el embarazo.

METODOS

1. Revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC)

Se ha realizado una revisión sistemática de la evidencia científica (RSEC) empleando los criterios nuevos de clasificación del LES, para la selección de pacientes que conformarán la base de datos que se usará en este trabajo de fin de grado. Así como las escalas de estratificación de riesgo existentes hasta el momento actual, APL-S, EUREKA y especialmente aGAPSS que es la que se ha valorado en cada una de las pacientes de la base.

Criterios para la selección de los estudios

A la hora de seleccionar los artículos que se han incluido en la introducción de este trabajo se han tenido en cuenta criterios de inclusión y exclusión:

- Tipo de participantes: se incluyen estudios en los que la población observada sean pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y/o positividad para uno o varios AAF.
- Tipo de diseño: se incluyen tantos estudios transversales como longitudinales.
- Criterios de exclusión: fundamentalmente se excluyeron aquellos artículos que no fueran estudios realizados en humanos, y aquellos que fueran casos clínicos.

Fuentes de información

La principal fuente de información consultada para la inclusión de trabajos en esta RSEC fue la base de datos digitalizada *Pubmed*.

Pasos seguidos en la selección de artículos

En cuanto a la estrategia para la selección de artículos, se elaboró y siguió una metodología sistemática para la selección de estudios primarios potencialmente útiles para la RSEC.

En primer lugar, se realizó una búsqueda combinada utilizando las siguientes palabras clave para el título/resumen: “antiphospholipid syndrome and GAPSS”, “antiphospholipid syndrome and APL-S”, “obstetric antiphospholipid syndrome and EUREKA” “lupus erythematosus sytemic and GAPSS”. De esta forma, se obtuvo un total de 105 artículos.

A continuación, sobre la base de artículos potenciales identificados, se aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión mencionados anteriormente sobre el título y el resumen, empleándose para la RSEC 8 artículos que han resultado relevantes para este trabajo de fin de grado.

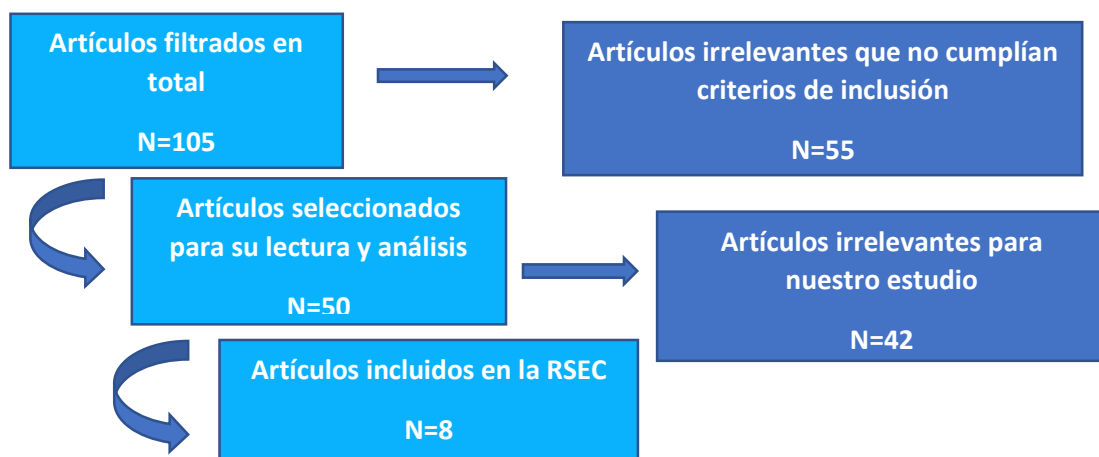


Figura 2. Selección de artículos para la RSEC

2. Pacientes

En el presente trabajo, aprobado por el Comité de Ética e Investigación de Cantabria (CEIC) con el código de referencia 2021.037, 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 para este trabajo. La información de los embarazos de las mujeres con LES ha sido recogida en hojas de recogidas 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 I) y el índice de cronicidad (IC) del formulario SLICC/ACR/DI (Apéndice II). 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 fisiológicos que se han explicado previamente (**Tabla 3**), 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 comparar dos variables cuantitativas. Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$ puntos o cuando se ha considerado necesario, por parte del facultativo a cargo, un aumento de la medicación para control de la enfermedad.

Consecución del objetivo 1.

Para la consecución del objetivo 1 se ha revisado:

A. FACTORES DE RIESGO INCLUIDOS EN LA ESCALA AGAPSS:

- AAF medidos de rutina en el laboratorio de inmunología y/o hematología: anti-b2GPI (IgM/IgG), AL (IgM/IgG), aCL (IgM/IgG), aPS (IgG/IgM)
- Factores de riesgo cardiovascular convencionales como la hiperlipidemia y la hipertensión arterial.

Cada uno de estos factores de riesgo se han revisado en todas las pacientes de la cohorte y se han puntuado de acuerdo a los valores atribuidos en el aGAPSS para obtener finalmente una puntuación relacionada con el riesgo de sufrir alguna complicación obstétrica:

- aGAPSS >12: riesgo alto
- aGAPSS 6.11: riesgo intermedio
- aGAPSS <6: riesgo bajo

Fuentes de obtención de datos

A partir de las historias clínicas y los datos de laboratorio, se completó una ficha de recogida de datos para cada paciente.

Las historias clínicas fueron revisadas detalladamente mediante el acceso al visor corporativo de historias clínicas del HUMV.

Los datos de laboratorio (determinaciones de aPL correspondientes a cada paciente) fueron extraídos de dos fuentes:

1. Anticuerpos anticardiolipina y anti-β2- glicoproteína 1:

Los datos de los anticuerpos aCL y aB2GP1 se obtuvieron de la base de datos del Servicio de Inmunología del HUMV. Se consideraron títulos altos, medios o bajos los informados como tales por el Servicio de Inmunología.

El laboratorio de Inmunología del HUMV cuantifica la presencia de los siguientes AAF e isotipos de AAF: aCL de clase IgG e IgM, aB2GP1 de clase IgG e IgM, por tratarse hasta el momento de los establecidos para el diagnóstico de SAF. Estos anticuerpos se determinan por método de ELISA comercial (Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania) en fase sólida. En ambos se incubaba el suero de los pacientes diluido a 1/100 en placas de fondo plano cubiertas por cardiolipina bovina + β2- glicoproteína 1 humana purificada, en el caso de los anticuerpos aCL, o cubiertas sólo con β2- glicoproteína 1 humana purificada, en el caso de los anticuerpos aB2GP1. Posteriormente se detecta la presencia de aCL ó anti-B2GPI mediante incubación con un anticuerpo policlonal conjugado con peroxidasa frente a IgG ó IgM humanos. La reacción se revela mediante adición del sustrato de la peroxidasa (TMB, 3, 3', 5, 5'-tetrametilbenzidina).

Los resultados se obtienen de forma cuantitativa y semicuantitativa. De este modo, los aCL se cuantifican en GPL (IgG aCL) ó MPL (IgM aCL) según la curva patrón que se construye en cada ensayo con 5 puntos de dilución de los estándares de Harris/Sapporo. En el caso de los anticuerpos aB2GP1, la cuantificación se hace en U/mL en referencia a una curva patrón, también con 5 puntos de dilución (estas unidades no están estandarizadas).

Los resultados cuantitativos se transforman en semicuantitativos mediante la siguiente escala:

- 10 GPL, MPL o U/mL: negativo.
- 10-20 GPL, MPL o U/mL: positivo bajo.

- 20-30 GPL, MPL o U/mL: positivo medio.
- >30 GPL, MPL o U/mL: positivo alto.

Esta semicuantificación obedece a lo establecido en los consensos internacionales y ratificado en la revisión de criterios del SAF realizada en Sidney en 2006.

En todo ensayo se introduce un control negativo y un control positivo. Si el valor obtenido se escapa del rango establecido, el ensayo se desecha.

Además, el laboratorio de Inmunología del HUMV somete sus resultados de AAF y los pasa satisfactoriamente a los siguientes controles de calidad externos: GECLID-SEI, UK-NQAS y Euroimmune Quality Programme.

2. Anticoagulante lúpico:

Los datos del AL se extrajeron de los informes analíticos del Servicio de Hematología del HUMV. El laboratorio de Hematología del HUMV realiza las pruebas de detección de actividad AL de acuerdo con las guías actualizadas del *Subcomitee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody (Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)*.

B. RIESGOS QUE VALORA LA ESCALA AGAPSS:

Para la consecución de este primer objetivo hemos de definir además de la escala aGAPSS, las diversas complicaciones obstétricas (APO) que serán evaluadas y se intentarán predecir a través de dicha escala de estratificación de riesgos:

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, parto prematuro y abrupcio placentae.

La interrupción espontánea del embarazo cuando ocurre antes de la semana 10 es un aborto espontáneo, mientras que si ocurre por encima de la semana 10 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. **Anexo 3**

La prematuridad se establece en los recién nacidos antes de la semana 37 de gestación y dentro de los mismos diferenciamos a los grandes prematuros, nacidos antes de la semana 34 de gestación.

Además de las comorbilidades obstétricas, también se evaluará el impacto e LES en el devenir de la enfermedad, para lo cual se ha de reconocer la aparición de un brote de LES, que como ya se ha mencionado anteriormente puede ser complicado de distinguir de las propias manifestaciones fisiológicas del proceso del embarazo, ya que además no

hay un consenso a nivel internacional que defina estrictamente lo que es un brote de LES durante el embarazo o postparto (hasta 6 meses después del parto).

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. La cuál, a pesar de no haber sido oficialmente validada, está adaptada al embarazo, para evitar considerar brote a alteraciones fisiológicas.

En relación a la afectación que pueda tener el recién nacido consideramos:

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. También se tiene en cuenta a los recién nacidos de bajo peso, cuando este es menos de 2500gramos al nacimiento, así como la puntuación en la escala APGAR al minuto y a los 5 minutos del nacimiento, el PH y la edad gestacional.

Consecución del objetivo 2.

En este trabajo de fin de grado queremos validar la utilidad de otra escala de predicción de riesgos, EUREKA, creada para valorar el riesgo trombótico y obstétrico de pacientes con títulos positivos de AAF pero que no cumplen criterios de SAF. En nuestra cohorte todas las pacientes cumplen criterios de LES, en muchos casos presentan además un SAF secundario y en otro porcentaje no despreciable hay positividad en más de una ocasión a aPL.

Los aPL que se valoran son los incluidos en la escala aGAPSS, considerando si están presentes a títulos altos, medios o bajos y cuáles de ellos son los positivos en cada paciente. Ya que como se ha explicado anteriormente en la introducción de este trabajo de fin de grado, la escala EUREKA, clasifica a las pacientes como de riesgo alto, bajo o moderado en función no solo del título de AFF si no también en función de qué aPL son positivos, ya que el AL se considera el de mayor riesgo trombótico y posteriormente el B2GPI IgG, siendo el riesgo máximo para las pacientes con triple positividad (anticardiolipina, anti-B2GPI y anticoagulante lúpico).

El estudio de pregnolato et al. considera además en función del riesgo de cada paciente, de qué tratamiento se beneficiarían por lo que en nuestra cohorte hemos registrado por cada paciente el tratamiento en diversos momentos del embarazo: preconcepcional, a los 0 meses de embarazo, a los 3 meses, a los 6 meses, a los 9 meses y en el postparto.

De esta manera se predecirá el riesgo de APO, de brote de LES o de impacto en el recién nacidos a través de los niveles de AAF y del tratamiento que siga cada paciente.

RESULTADOS

Características generales de la cohorte

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se estudiaron de forma retrospectiva 54 pacientes diagnosticadas de LES según los criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 (1). Para el análisis final de un total de 105 embarazos excluimos 11 (6 de ellos por producirse previos al diagnóstico de LES, 2 por ser embarazos ectópicos y 3 por IVE).

En la **Tabla 9** se muestran las principales características de la cohorte de estudio.

El 87% de las pacientes eran de raza caucásica, y del 13% restante la mayoría de ellas latinas.

Cabe destacar el gran porcentaje de pacientes con FRCV, el 50% presentan sobrepeso u obesidad con un IMC medio de $25,5 \pm 5,13$ un 35,5% son pacientes fumadoras, ambos son factores conocidos y establecidos de riesgo de desarrollo de complicaciones en el embarazo. Por otro lado, es escaso el porcentaje de pacientes que padecen HTA y dislipemia, siendo ambas variables que puntúan en la escala aGAPSS. El porcentaje de DM es muy bajo, afectando a un 1,9% de pacientes de nuestra cohorte.

A diferencia de otros estudios, se analizaron de forma específica aquellas comorbilidades que han demostrado un impacto sobre el pronóstico obstétrico. Alrededor de un 20% presentaban historia de enfermedad tiroidea previa, como hipo/hipertiroidismo o presencia de auto-anticuerpos. Las trombofilias hereditarias fueron menos frecuentes (un 5,7% de las pacientes presentaba déficit de proteína S diagnosticado por el servicio de hematología). Finalmente casi un 20% de las pacientes, se veía afectada por alguna comorbilidad obstétrica: endometriosis, SOP, malformaciones uterinas o miomas.

Una cuarta parte de las pacientes presentaban un índice de cronicidad ≥ 1 ($0,38 \pm 0,64$), lo que destaca el escaso daño orgánico previo en nuestra cohorte. En este sentido, destacar que menos de un 20% de nuestras pacientes tenían historia previa de nefritis.

Un 16,7% de las pacientes cumplían criterios de clasificación de SAF. De estas, un 7,4% han sido diagnosticadas de SAF obstétrico puro, mientras que las restantes pacientes habían padecido algún episodio previo de trombosis.

Nº de pacientes	54	
Edad al diagnóstico	24,1±6,5	
Tiempo de seguimiento	159,0 [76,5-244,5]	
Raza caucásica	87%	
FRCV	Obesidad/sobrepeso	45,5%
	Tabaquismo	35,2%
	HTA	11,1%
	Dislipemia	9,3%
	DM	1,9%
COMORBILIDADES	Enfermedad tiroidea	18,5%
	Trombofilia hereditaria	5,7%
	Obstétricas	18,9%
Hª DE NEFRITIS	18,5%	
Índice de cronicidad ≥1	25,9%	
SAF asociado	Total	16,7%
	Obstétrico	7,4%
	Obstétrico y Trombótico	3,7%
	Trombótico	5,6%

Tabla 9. Características generales de la cohorte

2. PERFIL DE AUTOANTICUERPOS

A continuación como se muestra en la **Tabla 10** se analizaron los principales autoanticuerpos con influencia sobre el desenlace obstétrico.

Los anticuerpos anti-Ro y anti-La están presentes en la tercera parte de las pacientes de nuestra cohorte.

El 50% de las pacientes no era portadora aPL de acuerdo a los criterios de clasificación. De estas, un 9,3% presentaba una serología no concluyente (aPL a título bajo confirmados en más de una determinación separada por 12 semanas). Del 50% de las pacientes que presentaban aPL de acuerdo a los criterios de clasificación, un 37% tenía

una serología de alto riesgo definida por la presencia de un doble/triple positivo y/o AL positivo.

Anti-SSa/SSb	Anti-SSa	33,3%
	Anti-SSb	23,5%
Serología SAF	Ninguna	50%
	Serología no concluyente	9,3%
	AL+	3,7%
	aCL+	5,6%
	AB2GPI	7,4%
	Doble/Triple+	33,3%
	Serología de alto riesgo	37%

Tabla 10. Subtipos serológicos

3. TRATAMIENTO RECIBIDO DURANTE EL EMBARAZO

En la **Tabla 11** se muestran los principales tratamientos recibidos por las pacientes al inicio y durante el embarazo. Como se puede observar, aproximadamente la mitad de las pacientes recibieron corticoides, en general a dosis bajas, durante el embarazo. Las tres cuartas partes de las pacientes recibieron antipalúdicos, mientras que sólo una cuarta parte precisó de inmunosupresores. Destacar la alta proporción de pacientes que recibieron aspirina a dosis antiagregantes durante el embarazo. Una cuarta parte de las pacientes precisó de HBPM durante el embarazo, bien por su diagnóstico previo de SAF asociado o por indicación obstétrica.

Tratamientos	Inicio del Embarazo	Durante el embarazo
Glucocorticoides	40,4%	48,1%
Antipalúdicos	69%	75,9%
Azatioprina	14,3%	24,1%
AAS	69%	79,6%
HBPM	11,9%	27,8%

Tabla 11. Tratamiento del LES al inicio y durante el embarazo

Descripción de los aspectos analizados

4. RESULTADOS OBSTÉTRICOS

La media de embarazos por paciente fue $2,3 \pm 1,0$ (mediana 2 [1,75-3]).

Casi el 70% acabaron en recién nacidos vivos. Un 40% de las pacientes presentaron APO, incluyendo pérdidas fetales (31%) y partos pretérmino (15%). Destacar la baja tasa de preeclampsia en esta cohorte (1,5%) y la ausencia de abruptio.

Caracterización embarazos	Nº de embarazos total	105
	Embarazos previos	6
	IVE	3
	Ectópicos	2
	Nº embarazos/paciente	$2,3 \pm 1,0$ / 2 [1,75-3]
	RN vivos	68,1%
Manifestaciones SAF	Aborto < 10 semanas	29,8%
	Muerte Fetal > 10 semanas	2,1%
	Parto Pretérmino <34 semanas	1,5%
APO	Total	40,4%
	Pérdida Fetal	30,9%
	Preeclampsia	1,5%
	Parto pretérmino <37 semanas	15,2%
	Abruptio placentae	0%

Tabla 12. Resultados obstétricos por embarazo

5. BROTES DE LES DURANTE EL EMBARAZO Y EL POSTPARTO

En la **Tabla 13** se muestra el porcentaje de brotes de LES durante el embarazo y el postparto. Como se muestra, el 20,5% de los embarazos sufrieron una reactivación significativa de la enfermedad, considerándose brote cuando se aumentan 4 puntos en la escala SLEDAI/SLEPDAI para el momento del embarazo y además el facultativo decide modificar el tratamiento de la paciente en ese momento.

Se aprecia un escaso número de brotes tanto en el embarazo como en el postparto, reflejando estos datos un buen control farmacológico de la enfermedad de base de las pacientes.

Dentro de las mismas se objetiva que la más frecuente son las manifestaciones musculoesqueléticas, mostrándose clínicamente como brotes de artritis que usualmente necesitaban un incremento de la dosis de corticoides y manifestaciones renales que generalmente afectaban a pacientes con historia de nefritis previa al embarazo. También frecuentes son las manifestaciones cutáneas, usualmente la forma de presentación típica en nuestra cohorte eran la alopecia y los exantemas de nueva aparición. De manera más excepcional se registró algún caso de AIT durante el embarazo.

En el postparto se observa que los brotes son menos frecuentes, especialmente la afectación renal y las manifestaciones hematológicas y musculoesqueléticas.

		Embarazo	Postparto
Nº de brotes		18 (20,5%)	12 (13,8%)
Tipo de brote	Cutáneas	5,9%	2,3%
	Renales	8,2%	7%
	Hematológicas	-	3,5%
	Musculoesqueléticas	9,4%	3,5%
	Neurológicas	1,2%	-

Tabla 13. Brotes de LES

6. IMPACTO SOBRE EL RECIÉN NACIDO

La mediana de partos por paciente fue de 1 [0-1] (media $0,7 \pm 0,5$). Son relevantes los datos que arroja el estudio sobre los partos en esta cohorte, puesto que casi la mitad de los embarazos, el 46,2% sufrió una distocia y el 38,8% necesitó una inducción del parto.

Por otro, como se muestra en la tabla la edad gestacional de los recién nacidos fue normal, siendo la media de semanas gestacionales superior a 37 semanas.

Se analizaron las características de los recién nacidos en el momento del nacimiento, observándose características dentro de los límites de la normalidad. Solo un 6,3% de los bebés padecían CIR, la media de peso era $2868,1 \pm 551,4$. Menos de 1/3 de los recién nacidos sufrió de bajo peso (menos de 2500 gramos) y el APGAR tanto al minuto como a los 5 minutos del nacimiento era normal, siendo la puntuación media de los bebés de $8,48 \pm 1,42$ y de $9,28 \pm 0,72$ respectivamente. El PH también se encontraba en los límites de la normalidad (**Tabla 14**).

Parto	Nº de partos por paciente	1 [0-1]
	Semanas gestación	38,4±1,9
	Inducido	38,8%
	Distócico	46,2%
Recién Nacido	CIR	6,3%
	Peso RN	2868,1±551,4
	RN <2500	18,6%
	Apgar 1'	8,48±1,42
	Apgar 5'	9,28±0,72
	Ph	7,25±0,98

Tabla 14. Resultado recién nacido por embarazo

Valoración de la escala aGAPSS

7. VALORACIÓN DE LA ESCALA aGAPSS NUMÉRICA

La **Tabla 15** muestra los valores de la escala aGAPSS y los distintos desenlaces analizados en este trabajo en la cohorte completa de pacientes con LES: morbilidad obstétrica (pérdida fetal, APO), el riesgo de sufrir un brote de LES durante el embarazo o en el postparto, así como el impacto en el recién nacido (distocia, recién nacido de bajo peso).

Como se puede observar, no encontramos ninguna diferencia significativa en los tres aspectos abordados. Tampoco se encontró una correlación significativa entre la escala aGAPSS y las semanas de gestación y el peso del recién nacido.

		SÍ	NO	<i>p</i>
Morbilidad obstétrica	Pérdida Fetal	4,0 [0-13]	4,0 [0-9]	0,76
	APO	4,0 [0-13]	4,0 [0-9]	1,0
Brotos LES	Durante embarazo	3,5 [0-9,75]	4,0 [0-13]	0,50
	Durante Post-parto	1,0 [0-11]	4,0 [0-13]	0,50
Impacto RN	Distocia	7,0 [0-13]	4,0 [0-9]	0,20
	RN <2500 gr	1,0 [0-4]	5,0 [0-9]	0,24

	<i>r</i>	<i>p</i>
Semanas de gestación	0,109	0,40
Peso RN (gr)	0,063	0,64

Tabla 15.aGAPSS numérico. Todos los embarazos

En la **Tabla 16** se realiza el mismo análisis pero sólo en aquellas pacientes que son portadoras de aPL de acuerdo a los criterios de clasificación.

Como se puede observar, al analizar sólo el subgrupo de pacientes portadoras de aPL, se observó una tendencia clara, aunque no significativa tanto de pérdida fetal ($p=0,08$) como en APO ($p=0,16$), pero especialmente para el desarrollo de la distocia ($p=0,06$).

		SÍ	NO	<i>p</i>
Morbilidad obstétrica	Pérdida Fetal	13,0 [9-13]	9,0 [5-13]	0,08
	APO	13,0 [9-13]	9,0 [5-13]	0,16
Brotes LES	Durante embarazo	9 [4,5-13]	9,0 [9-13]	0,40
	Durante Post-parto	13,0 [4,5-13,5]	9,0 [9-13]	0,90
Impacto RN	Distocia	12,5 [9-13]	9,0 [4,5-11]	0,06
	RN <2500 gr	9,0 [4-15,5]	9,0 [5-13]	0,90

	<i>r</i>	<i>p</i>
Semanas de gestación	0,123	0,48
Peso RN (gr)	0,134	0,46

Tabla 16. aGAPSS numérico. Pacientes que presentan APL+

8. VALORACIÓN DE LA ESCALA AGAPSS CATEGÓRICA

- COHORTE GLOBAL

En este apartado, el análisis va referido a todas las pacientes de la cohorte, fuesen o no portadoras de aPL. Cuando se analizó la cohorte completa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de pérdida fetal ($p=0,265$) o de APO ($p=0,568$).

De igual modo, tampoco encontramos relación entre las categorías de aGAPSS y el desarrollo de brotes durante el embarazo ($p=0,529$) y el postparto ($p=0,444$).

Como se puede observar en la **Figura 3**, encontramos una asociación significativa entre las categorías de aGAPSS y el riesgo de distocia en el parto ($p=0,042$). Las pacientes con un aGAPSS en riesgo bajo, tuvieron una mayor probabilidad de tener un parto eutócico comparado con las otras categorías de aGAPSS.

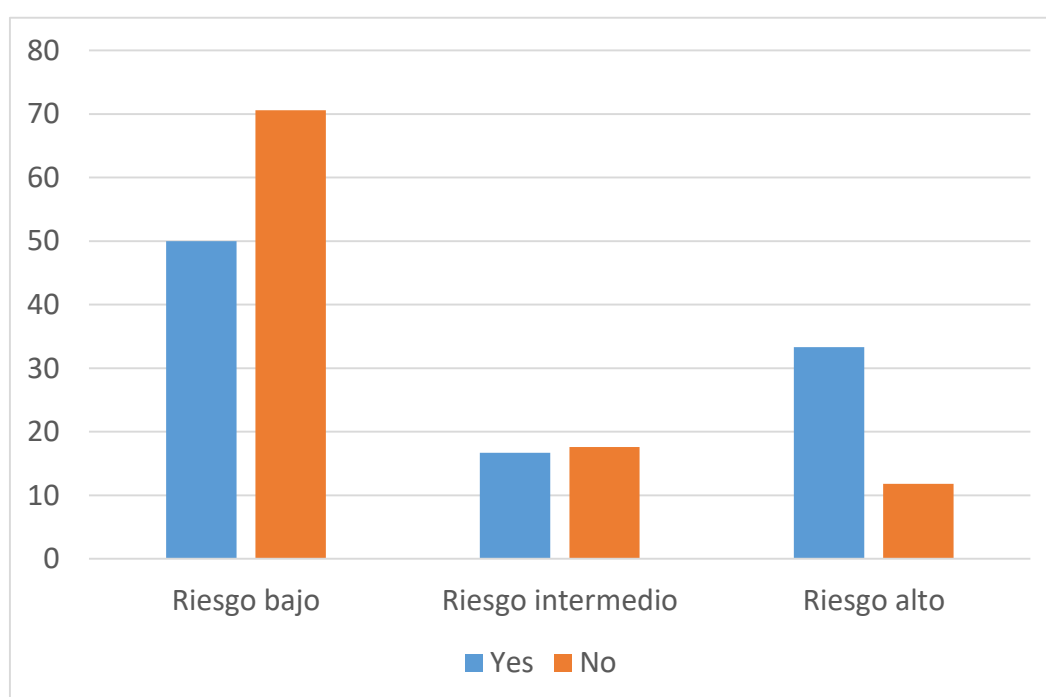


FIGURA 3. PACIENTES LES. CATEGORÍA AGAPSS. DISTOCIA.

- PACIENTES PORTADORAS DE APL DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

A) MORBILIDAD OBSTÉTRICA: PÉRDIDA FETAL Y APO

Pérdida fetal

Dentro de las pacientes con LES portadoras de aPL que cumplen criterios de clasificación para el SAF, valoramos si la escala aGAPSS puede servir como predictora del riesgo de pérdida fetal. En la **Figura 4** se puede observar como la mayoría de las pacientes que han sufrido una pérdida fetal (barras azules) se encuentran dentro de la clasificación de

riesgo alto (aGAPSS=> 12 puntos). Representando estas pacientes el 73,3% de los casos de pérdida fetal (p= 0, 057).

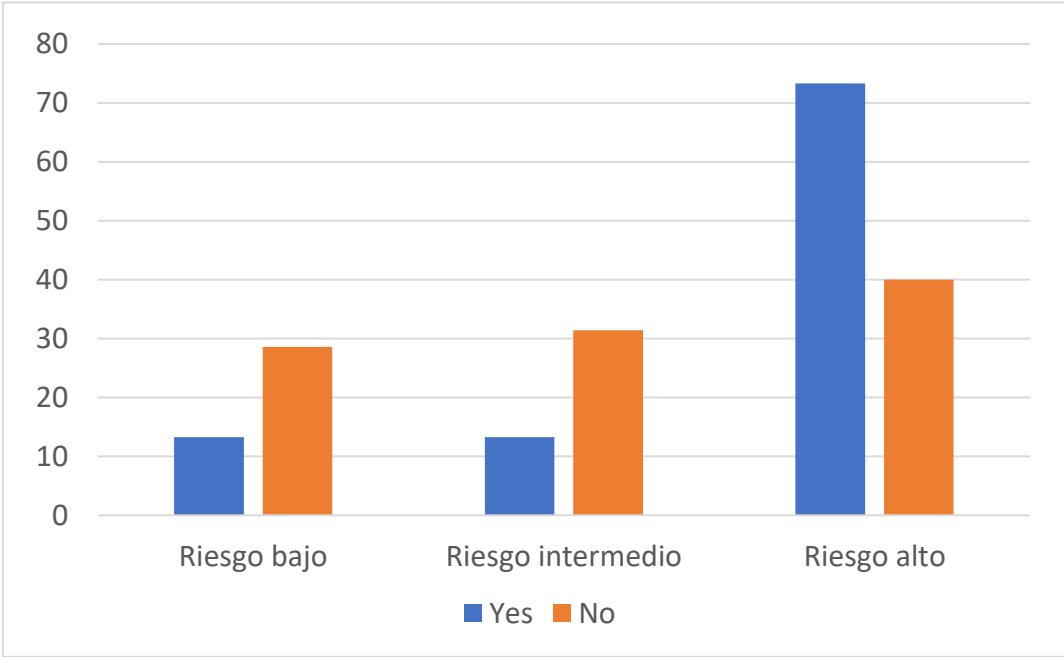


FIGURA 4. CATEGORIA AGAPSS. PERDIDA FETAL. PACIENTES APL+

APO

En la **Figura 5** observamos al igual que en la anterior que la mayoría de las pacientes que han presentado APO en el embarazo también están dentro de la clasificación de riesgo alto en la escala aGAPSS, representando el 68,4% de los casos (p=0,153).

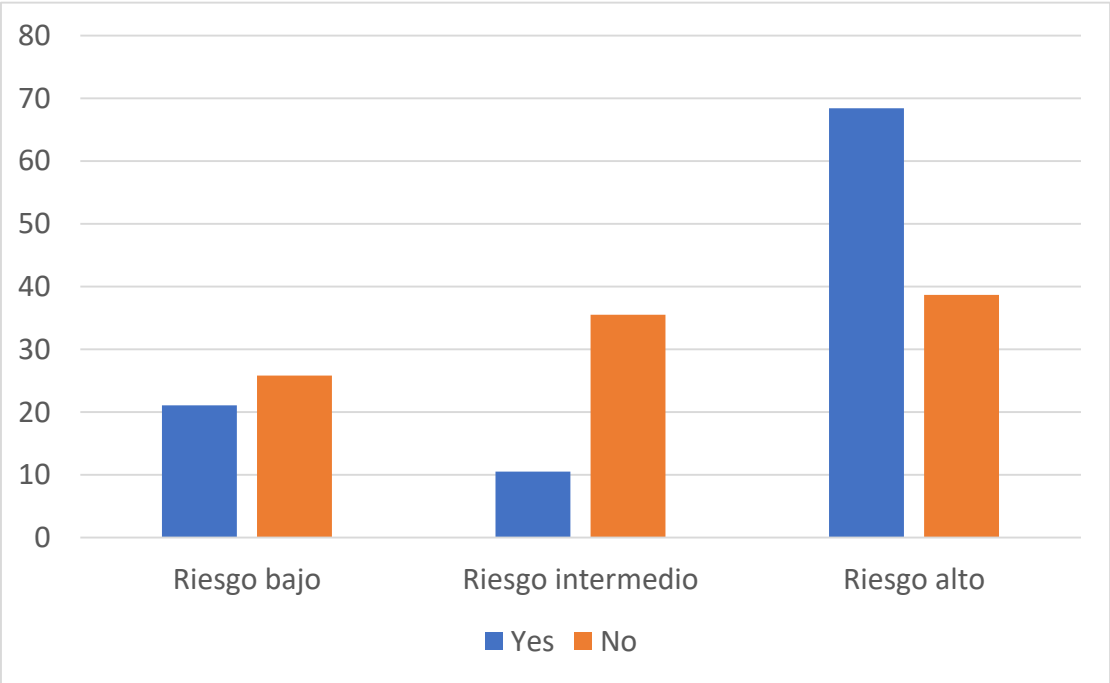


FIGURA 5. CATEGORÍA AGAPSS APO. PACIENTES APL

B) RIESGO DE BROTE

A diferencia de lo que ocurre en la morbilidad obstétrica, no encontramos ninguna asociación entre las categorías de aGAPSS y el riesgo de brote durante el embarazo ($p=0,636$) o el postparto ($p=0,934$).

C) IMPACTO SOBRE EL RECIÉN NACIDO

Recién nacido de bajo peso

Por otro lado, el riesgo de tener un recién nacido de bajo peso también guarda escasa relación con la puntuación previa en la escala aGAPSS ($p=0,818$).

Distocia

En cambio cuando valoramos la relación entre las categorías aGAPSS y el riesgo de sufrir una distocia durante el parto, observamos que los resultados son estadísticamente significativos ($p=0,045$).

Observamos en la **Figura 6** una relación perfecta entre el riesgo categorizado en aGAPSS y el porcentaje de partos distócicos. Esto es, a mayor puntuación aGAPSS, mayor es el número de distocias sufridas, es decir, existe una proporcionalidad directa entre dichas magnitudes. Al igual ocurre con la categorización de riesgo bajo en aGAPSS, a menos puntuación en el score menos es la proporción de partos distócicos.

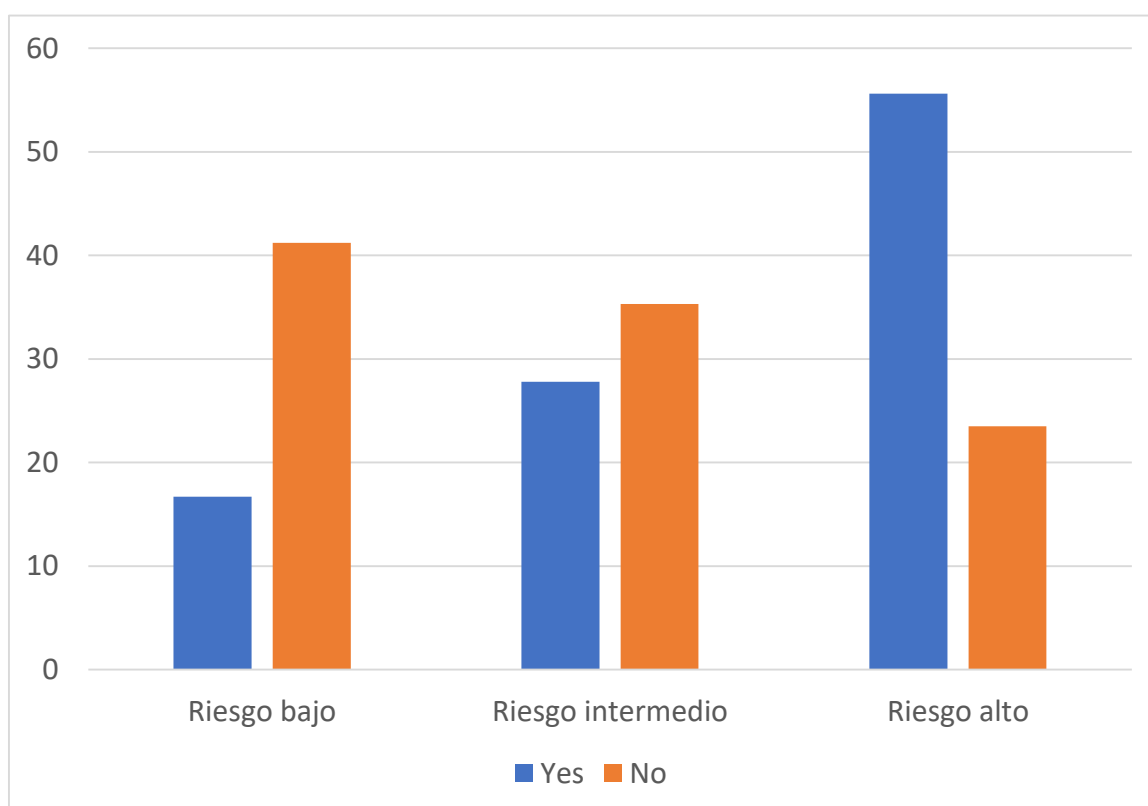


FIGURA 6. PACIENTES APL. CATEGORIA AGAPSS. DISTOCIA.

Valoración de la escala EUREKA

En este análisis se ha valorado la relación entre el perfil serológico categorizado por la escala EUREKA y el riesgo de sufrir complicaciones obstétricas o reactivación del LES durante el embarazo y el postparto, así como el impacto sobre el recién nacido.

Se seleccionó a las pacientes que presentaban algún tipo de aPL confirmado, sea a título bajo, medio o alto. Al contar con una N pequeña se han fusionado las categorías EUREKA que contaban con menos de un 10% de pacientes de la cohorte, simplificando las categorías EUREKA a 4.

Se obtienen de esta manera 4 categorías de riesgo: “low titer criteria” donde se muestran todas las pacientes con AAF confirmados a título bajo que no cumplen criterios APL; “basal/moderate risk criteria” habiéndose fusionado la categoría “basal risk” con “moderate risk”; “high risk criteria” y “very high risk criteria”, establecidos según el tipo y título de AAF que propone la escala EUREKA.

Los datos obtenidos del análisis reflejan una relación no significativa ($p=0,126$) con el riesgo de pérdida fetal. Como se muestra en la **Figura 7**, el porcentaje de pérdida fetales registradas en la cohorte van aumentando progresivamente a medida que se incrementa el riesgo establecido por la categoría EUREKA.

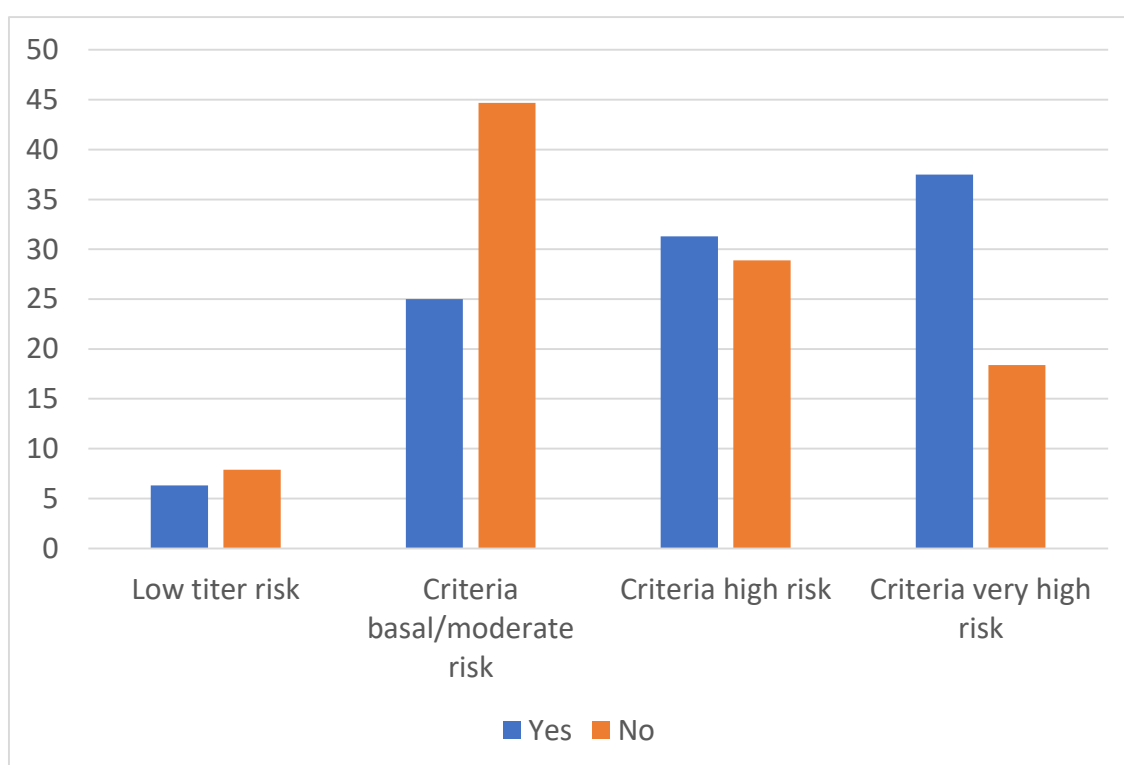


FIGURA 7. EUREKA SIMPLIFICADO. PÉRDIDA FETAL.

En la **Figura 8** se refleja la relación de la categoría EUREKA con el riesgo de sufrir APO en el embarazo. Es destacable la disminución del porcentaje de embarazos sin APO a medida que aumenta el riesgo categorizado por la escala EUREKA ($p=0,071$)

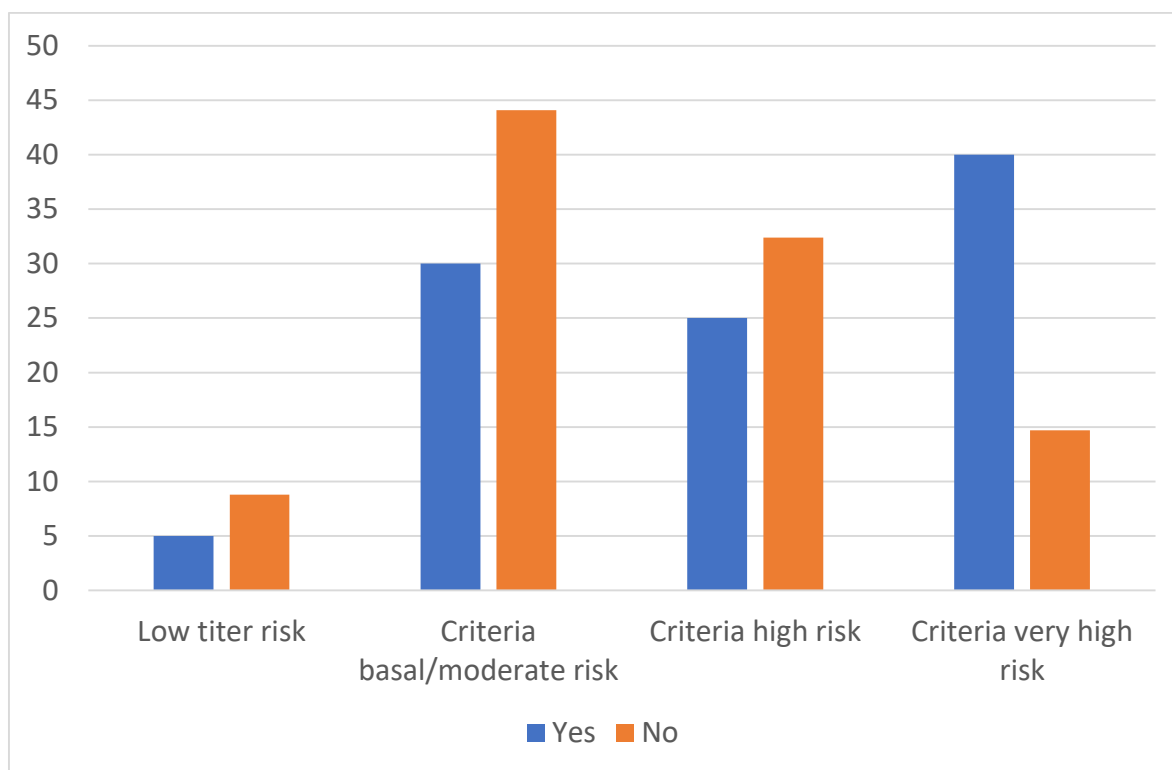


FIGURA 8. EUREKA SIMPLIFICADO. APO

En cambio, los datos obtenidos del análisis reflejan una escasa relación entre el riesgo serológico establecido por EUREKA y el consiguiente riesgo de padecer un brote de LES durante el embarazo ($p=0,1$) y durante el postparto ($p=0,9$).

Los resultados son similares al establecer la relación con el impacto sobre el recién nacido, especialmente con el riesgo de tener un recién nacido de bajo peso (<2500 gramos) y de sufrir distocia, siendo el valor de la $p=0,23$ y $p=0,71$ respectivamente.

Correlación AGAPSS/EUREKA

A lo largo de este trabajo se han valorado las dos escalas de riesgo existentes para predecir el desenlace obstétrico y la actividad de LES durante el embarazo y el postparto, en una cohorte de pacientes embarazadas que cumplen los criterios de clasificación del LES.

Como se ha mencionado anteriormente la escala aGAPSS, clasifica a las pacientes de manera previa al embarazo en riesgo bajo, intermedio o alto, en función de los aPL y FRCV (HTA e hipercolesterolemia). Se muestra en la **Tabla 17** que la mitad de las pacientes pertenecían al grupo de alto riesgo, es decir, tenían una puntuación igual o superior a 12 en la escala. El resto de las pacientes se repartían a partes iguales entre la clasificación de bajo riesgo (menos de 6 puntos) y riesgo intermedio (6-11 puntos).

Por su lado la escala EUREKA, como también se ha comentado en la introducción de este trabajo fue diseñada con el objetivo de tener en cuenta también en su score a pacientes que presentan aPL confirmado a títulos bajos, es decir, tienen serología positiva pero sin

cumplir los criterios aPL. En esta cohorte el 12,9% de las pacientes se clasificaban como “criteria low titer” según la escala APL, es decir, presentarían en su serología positividad confirmada al anticuerpo anti-B2GPI o anticardiolipina pero a títulos bajos. El resto de pacientes con AAF cumplían criterios APL, observándose que el mayor porcentaje de pacientes, el 38,7%, pertenece a la categoría “basal risk”, y que el 22,6% y el 16,1% se clasifican en la categoría “high risk” y “very high risk” respectivamente, mostrándose un elevado número de pacientes con una serología de alto o muy alto riesgo según el score EUREKA.

aGAPSS	Riesgo bajo	24%
	Riesgo intermedio	26%
	Riesgo alto	50%
EUREKA	Low titter aPL	12,9%
	Basal risk	9,7%
	Moderate risk	3,2%
	Criteria aPL	87,1%
	Basal risk	38,7%
	Moderate risk	9,7%
	High risk	22,6%
	Very high risk	16,1%

Tabla 17. Distribución de los pacientes de acuerdo a los scores

Una vez se ha mostrado la clasificación categórica de las pacientes según la escala aGAPSS y la escala EUREKA, se ha analizado la correlación encontrada entre ambos scores. En la **Figura 9** se muestra la relación que hay entre las 3 categorías establecidas por aGAPSS y las 4 categorías serológicas simplificadas de EUREKA.

Se aprecia como las pacientes clasificadas en la escala aGAPSS con un riesgo bajo (barras azules) pertenecen dentro de la escala EUREKA a las categorías “low titer” y “criteria basal/moderate risk”. Sin embargo, las pacientes de riesgo alto en aGAPSS (barras grises) pertenecen mayoritariamente a las categorías “high y very high risk” de la escala EUREKA.

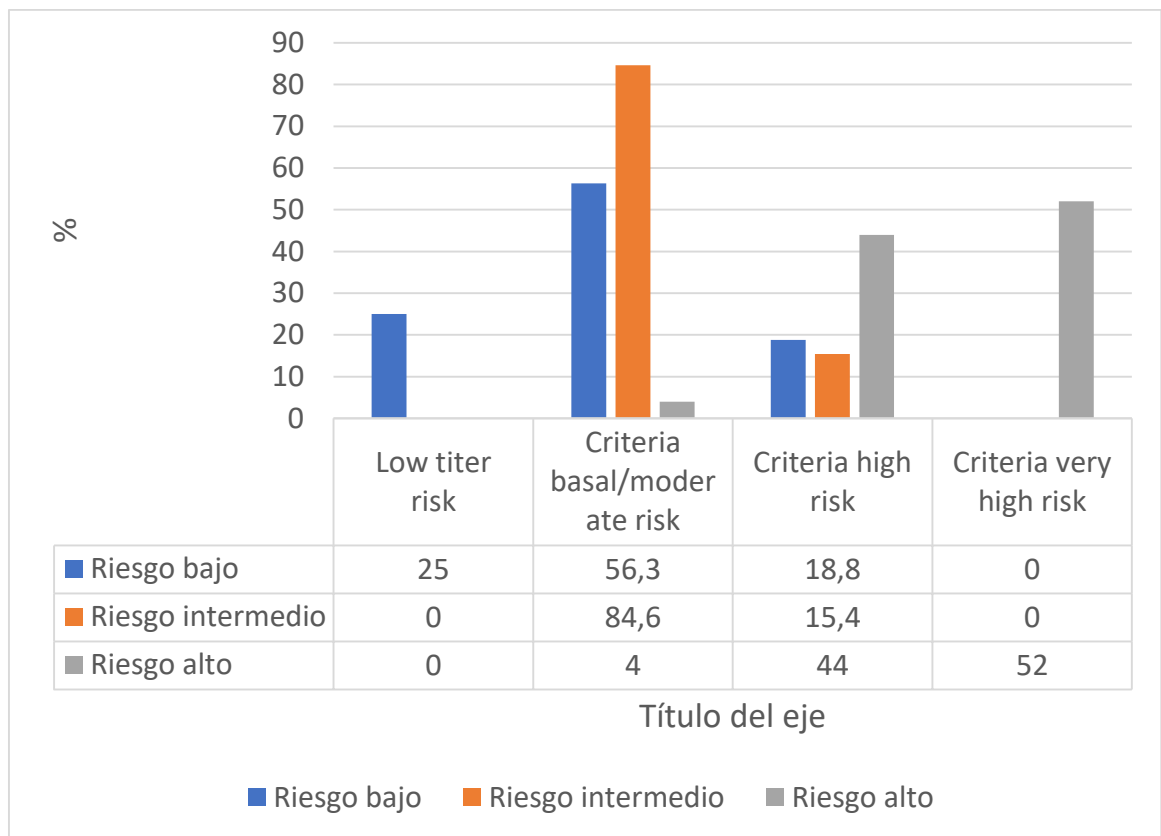


FIGURA 9. CORRELACIÓN AGAPSS/EUREKA

En la **Tabla 18** se muestra la correlación entre ambas escalas aGAPSS y EUREKA. Primero se relacionó la escala aGAPSS con la escala EUREKA establecida. Posteriormente la escala aGAPSS con la escala EUREKA simplificada a 4 categorías donde se observa que la correlación es aún mayor. Finalmente, como se conoce que la edad es un factor de confusión clave en el pronóstico obstétrico (29), se estudia la correlación entre la escala aGAPSS y el score EUREKA simplificado, ajustado por edad. En cualquiera de los tres escenarios la correlación es superior a 0,8 y la p tiene un valor mínimo reflejando unos resultados estadísticamente significativos.

	<i>rho</i>	<i>p</i>
EUREKA categorías	0,802	<0,0001
EUREKA simplificado	0,823	<0,0001
EUREKA simplificado, ajustado por edad	0,768	<0,0001

Tabla 18. Correlación EUREKA/AGAPSS

DISCUSIÓN

En este trabajo hemos analizado la utilidad de las escalas de predicción de riesgos, aGAPSS y EUREKA en pacientes embarazadas con LES. Para ello en primer lugar hemos realizado un RSEC y analizado 8 artículos relevantes para el objetivo del presente trabajo y en segundo lugar hemos llevado a cabo un estudio de cohortes retrospectivo de 105 embarazos.

Al analizar las escalas hemos valorado su utilidad predictiva en tres ámbitos: el riesgo de sufrir pérdidas fetales y APO durante el embarazo, el riesgo de reactivación de LES (tanto durante el embarazo como en el postparto) y el impacto en el recién nacido.

En primer lugar, y a diferencia del estudio de Sciasia et al. (18) en nuestro estudio hemos aplicado la escala aGAPSS en una cohorte de pacientes embarazadas y donde no todas poseen aPL en su serología. Al analizar la cohorte global de pacientes embarazadas con LES, no hemos obtenido unos resultados estadísticamente significativos entre las categorías de aGAPSS y el riesgo de sufrir APO o pérdida fetal en el embarazo. En cambio, cuando aplicamos la escala en pacientes que poseen aPL, el aGAPSS sí se asociaba a ambos desenlaces pero sin llegar a la significación estadística, probablemente debido a la principal limitación de nuestro estudio que es el tamaño muestral.

Como se ha descrito recientemente, las pacientes con LES que presentan SAF asociado tienen una enfermedad más activa y más grave (28). Así pues, analizamos el impacto del aGAPSS en el desarrollo de brotes de la enfermedad, tanto durante el embarazo como en el postparto. Como era de esperar la escala aGAPSS tampoco predice adecuadamente el riesgo de brotes en el embarazo /postparto. Esta falta de correlación puede ser debida a que factores clave en el pronóstico obstétrico de las pacientes con LES como son, el índice de cronicidad o la actividad de la enfermedad medida por la puntuación SLEDAI previa al embarazo, no son tenidos en cuenta. Además como observamos en los resultados el número de brotes es escaso, debido al buen control de las pacientes durante su embarazo lo cual se ve reflejado en el alto porcentaje de pacientes correctamente tratados y con bajo grado de actividad al quedar embarazadas.

Por último, y aunque no encontramos asociación entre los valores y/o categorías de aGAPSS con los principales desenlaces del recién nacido (semanas de gestación, peso, APGAR o pH), sí que encontramos una relación estadísticamente significativa entre las categorías de aGAPSS tanto en la cohorte global como en aquellas pacientes portadoras de aPL y la predicción de un parto distócico, especialmente con la necesidad de cesárea. Este aspecto, no descrito previamente en la literatura, es muy relevante, dado el impacto que el parto distócico puede tener no sólo a nivel materno sino para el recién nacido, especialmente a largo plazo. Este resultado de confirmarse en otras series con un número más elevado de pacientes, puede ayudar a una mejor planificación del final del embarazo en las pacientes con LES.

Los resultados obtenidos con la escala EUREKA reproducen de una forma similar los obtenidos con el aGAPSS, y probablemente se encuentren también limitados por el tamaño muestral de nuestra cohorte. Observamos una asociación no significativa entre las categorías EUREKA de más riesgo y el desarrollo de pérdidas fetales y APO. De igual

modo, aquellos grupos de menor riesgo, especialmente los que incluían pacientes con “basal/moderate risk”, presentaban una clara tendencia a tener menos complicaciones obstétricas. La escala EUREKA tampoco se asoció con el riesgo de desarrollar brotes de la enfermedad, y a diferencia del aGAPSS no fue tan exacta a la hora de predecir el desarrollo de un parto distócico.

Finalmente, en este trabajo se ha valorado por primera vez la correlación existente entre la escala aGAPSS y la escala EUREKA, ambas descritas para el SAF y aplicadas en este trabajo para pacientes embarazadas con LES. La correlación obtenida es cercana a 1, con un valor de $p < 0,0001$ por lo que concluimos que la relación entre ambas escalas es muy significativa. La escala aGAPSS tiene en cuenta FRCV (hiperlipidemia y HTA) y aPL a títulos medio y/o altos, a diferencia de la escala EUREKA que incluye también a pacientes con títulos bajos de aPL. Por lo que podemos decir que ambos scores, aun valorando factores diferentes y creándose con objetivos distintos, guardan una fuerte correlación, lo que hace que puntuar alto en la escala aGAPSS indirectamente implique, según esta asociación, pertenecer a una categoría de alto o muy alto riesgo en la escala EUREKA. Esta correlación la obtuvimos tanto en el análisis de EUREKA simplificado y EUREKA clásico. Para confirmar esta correlación también ajustamos por edad, un factor clave a la hora de establecer el riesgo obstétrico, y también se mantuvo una correlación muy significativa.

Aunque el peso de cada aPL es diferente en ambas escalas, esta asociación tan estrecha podría también explicarse por la baja frecuencia de la HTA y la dislipemia en nuestra cohorte, siendo la presencia de los distintos aPL el factor determinante en el aGAPSS.

En nuestro estudio ha habido una serie de limitaciones. En primer lugar el diseño del mismo es de carácter retrospectivo y tiene un tamaño muestral de 54 pacientes con un total de 105 embarazos, por lo tanto limitado. Por otro lado, el estudio es unicéntrico, de manera que las pacientes proceden de una sola consulta multidisciplinar específica del HUMV, con el sesgo que esto pueda ocasionar, hecho que hace imprescindible que se valide en otros centros. Por último, el hecho de realizarse en una consulta monográfica multidisciplinar, hace que los resultados no sean extrapolables a otros ámbitos de asistencia médica.

CONCLUSIONES

1. El presente estudio apoya la utilidad del aGAPSS descrita Sciasia et al. para predecir el riesgo de pérdida fetal y APO en pacientes portadoras de aPL, así como se demuestra una escasa relación al aplicar la escala en la cohorte global.
2. Las escalas aGAPSS y EUREKA no son útiles para predecir el desarrollo de brotes de LES durante el embarazo o el postparto.
3. Los resultados que hemos obtenido implican una posible utilidad de la escala aGAPSS para predecir el riesgo de distocia, tanto en pacientes portadoras de aPL, como en la población global de pacientes con LES.

4. Finalmente, hemos demostrado por primera vez en este estudio la correlación entre los dos scores aGAPSS y EUREKA, lo que sugiere que el factor determinante de ambos scores es el perfil de aPL y no los factores de riesgo cardiovascular incluidos en el aGAPSS.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a Víctor Manuel Martínez Taboada, tutor y guía de este trabajo, por su disponibilidad absoluta a lo largo de toda la elaboración de este TFG, por su ayuda y por todos los conocimientos aportados al mismo. Gracias por introducirme y enseñarme el mundo de la investigación, algo totalmente desconocido para mí al principio de este curso; por todo el tiempo y la dedicación en este trabajo, me llevo un enorme aprendizaje de cara a mi futuro del cual te estoy enormemente agradecida.

Quería agradecer a las personas más importantes de mi vida, a mis padres, Carlos y Carolina, por brindarme la oportunidad de estudiar esta maravillosa carrera, por su apoyo y confianza a lo largo de este camino. Por vuestra seguridad en mí desde el día que empezó a rondar en mi cabeza la idea de estudiar medicina y me hicisteis creer que con esfuerzo y dedicación podía ser capaz. Hasta hoy, por vuestro orgullo y emoción de ver que ese sueño poco a poco se ha cumplido.

Finalmente quería agradecer a todas las personas que han aparecido a lo largo de este camino. En especial a mis amigos de la universidad, por su compañía y cariño, solo ellos podrían conseguir que acabar este duro proceso tuviese un sabor tan amargo al final.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-1412.
2. Estudio EPISER. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
3. Johnson SR, Goek O-N, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1119–1133.
4. Clough J, Elrazak M, Calabrese L, Valenzuela R, Braun W, Williams G. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1984; 144: 281–285.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
7. Sociedad española de nefrología
8. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, A Khamashta M. Independent validation of the antiphospholipid score (APL-S) for the diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS). *Arthritis Rheum*. 2012;
9. Javier Cabiedes, Carlos A. Núñez-Álvarez. Anticuerpos antinucleares. Vol 6. Num 4. Páginas 224-230. (Julio-Agosto 2010).
10. Lateef A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2017;43(2):215-226
11. E. Ucar^a, G. Oraa^b, MP. Grande^c, F. Marco^d, M. Imaz^d, M. López-Valverde^b, JM. Aranburu^a Manejo del lupus eritematoso sistémico durante el embarazo. Vol 32. Num 3. Páginas 91-98 (marzo 2005)
12. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy. *Lupus*. 2004;13(9):679-682.
13. José Luis Gallo Vallejo. Nuria Rodríguez Ruiz. Lupus y embarazo. Artículo de revisión. *Rev. Latin. Perinat*. 17 (3) 2014.
14. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2011 Oct; 66(10):639-53
15. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus Aisha Lateef and Michelle Petri
16. Rocío Porcel Chacón, Lopoldo Tapia Ceballos, Rocío Díaz Cabrera, María Teresa Gutiérrez Perandones. Lupus eritematoso neonatal: revisión de casos en los últimos 5 años. *Reumatología clínica* (2014);10(3):170-173
17. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):504-12. doi: 10.1002/art.33340. PMID: 21953404.

18. Sciascia S, Cuadrado MJ, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. Thrombotic risk assessment in systemic lupus erythematosus: validation of the global antiphospholipid syndrome score in a prospective cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Dec;66(12):1915-20. doi: 10.1002/acr.22388. PMID: 24964745.
19. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus*. 2014 Oct;23(12):1269-72. doi: 10.1177/0961203314537361. PMID: 25228723.
20. Lupus and pregnancy 10 questions and some answers.
21. Guía SEGO. Trastornos hipertensivos del embarazo. Medicina perinatal. 2006. <https://sego.es/documentos/gap/61-Trastornos-Hipertensivos-del-Embarazo1.pdf>
22. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013.
23. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. The global anti-phospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):134-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu307. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25122726.
24. Mondejar-Garcia R, Gonzalez-Rodriguez C, Toyos-Saenz De Miera FJ, MelguizoMadrid E, Mahler M, Romero Losquío I, et al. Role of antiphospholipid score and anti-beta2-glycoprotein I domain I autoantibodies in the antiphospholipid syndrome diagnosis. *Clin Chem*. 2013.
25. Garcia L, Velloso MS, Martire MV, Savy F, Arizpe F, Garcia N, Testi A, Pena C, Costi AC, Isnardi C, Capelusnik D, Mazza S, Curi YS, Collado V, Rodriguez MF, Scarafia S, Pisoni C, de la Torre M, Seewald A, Riva ME, Garcia M. Validation of the adjusted global antiphospholipid syndrome score in systemic lupus erythematosus patients in Argentina. *Lupus*. 2020 Dec;29(14):1866-1872. doi: 10.1177/0961203320960814. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33028177.
26. Pregnotato F, Gerosa M, Raimondo MG, Comerio C, Bartoli F, Lonati PA, Borghi MO, Acaia B, Ossola MW, Ferrazzi E, Trespidi L, Meroni PL, Chighizola CB. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Mar 2;60(3):1114-1124. doi: 10.1093/rheumatology/keaa203. PMID: 32441742.
27. Schreiber K, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Roccatello D, Jacobsen S, et al. The global antiphospholipid syndrome score in women with systemic lupus erythematosus and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;
28. Riancho-Zarrabeitia L, Martínez-Taboada V, Rúa-Figueroa I, Alonso F, Galindo-Izquierdo M, Ovalles J, Olivé-Marqués A, Fernández-Nebro A, Calvo-Alén J, Menor-Almagro R, Tomero-Muriel E, Uriarte-Isacelaya E, Botenau A, Andres M, Freire-González M, Santos Soler G, Ruiz-Lucea E, Ibáñez-Barceló M, Castellví I, Galisteo C, Quevedo Vila V, Raya E, Narváez-García J, Expósito L, Hernández-Beriaín JA, Horcada L, Aurrecoechea E, Pego-Reigosa JM. Antiphospholipid syndrome (APS) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) implies a more severe disease with more damage accrual and higher mortality. *Lupus*. 2020 Oct;29(12):1556-1565. doi: 10.1177/0961203320950477. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32807021.

29. de la Hera Madrazo M, Muñoz Cacho P, Riancho Zarrabeitia L, Álvarez Rodríguez L, Haya A, López-Hoyos M, Martínez-Taboada VM. Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus in Spain: Has Anything Changed in the 21st Century? *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020 Oct 30:S1699-258X(20)30193-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2020.07.009. Epub ahead of print. PMID: 33139177.

ANEXOS

1. ANEXO 1

Puntuación	SLEDAI	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 l. renal y fármacos
8		Sdme 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 granulosos.
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/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.

Anexo 1. Escala SLEDAI

2. ANEXO 2

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

Anexo 2. Índice de cronicidad del LES

3. ANEXO 3

(Se considerará grave si uno o más de los siguientes criterios se encuentra presente)

- TA sistólica $\geq$ 160 mmHg y/o TA diastólica $\geq$ 110 mmHg en dos determinaciones separadas 6 horas, estando la paciente en reposo en cama.
- Proteinuria $\geq$ 2 gramos en orina de 24 horas.
- Oliguria $\leq$ 500 ml en 24 horas.
- Creatinina sérica $>1,2$ mg/dl.
- Alteraciones cerebrales o visuales (hiperreflexia con clonus, cefalea severa, escotomas, visión borrosa, amaurosis).
- Edema de pulmón o cianosis.
- Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho.
- Alteración de las pruebas funcionales hepáticas.
- Alteraciones hematológicas: trombocitopenia ($<100.000 \text{ mm}^3$), CID, hemólisis.
- Afectación placentaria con manifestaciones fetales (CIR)

Anexo 3. Criterios diagnósticos pre-eclampsia. Referencia 21.