



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA

*Facultad de Medicina*

**Tesis Doctoral**

***RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN UNA  
CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE  
MUJERES EMBARAZADAS CON  
ENFERMEDADES REUMÁTICAS  
AUTOINMUNES SISTÉMICAS  
Y TROMBOFILIAS HEREDITARIAS***

Tesis Doctoral presentada por:  
**Isabel Añón Oñate**  
Para la obtención del título de Doctor

Dirección de Tesis:

Dr. Don Rafael Antonio Cáliz Cáliz  
Dra. Doña Susana Quirosa Flores

Granada mayo 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Isabel Añón Oñate  
ISBN: 978-84-1306-961-6  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69858>



## **AGRADECIMIENTOS**

Finalmente, ha llegado el momento de expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que me han dado su apoyo y a las que, por ello, siempre deberé mi gratitud.

En primer lugar, agradezco esta memoria a mis Directores de Tesis, el Dr. Rafael Cáliz Cáliz y la Dra. Susana Quirosa Flores, quienes confiaron en mí y me brindaron la oportunidad de realizar este trabajo. A Rafael Cáliz que además de director ha sido mi jefe y mi maestro, agradezco su dedicación y entrega, pero sobre todo que me abriera las puertas del estudio de las enfermedades reumáticas y el embarazo. A Susana Quirosa que a pesar de solo haber compartido los últimos años de residencia, ha demostrado una ayuda incondicional y meticulosa en este proyecto transmitiéndome su ilusión y su sabiduría.

En segundo lugar, a todos y cada uno de los miembros del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, mi casa durante cuatro años y el lugar donde me han visto crecer como reumatóloga.

A Miguel Ángel Ferrer por ser el mejor tutor que se podría desear. Gracias por enseñarme, aconsejarme, escucharme y hacer que mis años de residencia fueran mucho más felices.

A Alfonso González Utrilla por enseñarme que, con cariño y simpatía, todo es posible y por demostrar que nunca es tarde para aprender y crecer profesionalmente.

A Pilar Morales, no sólo por ser una adjunta excelente, si no por hacer que me sintiera como en casa con su alegría y su infinito cariño.

A todas las residentes que compartieron conmigo su amistad y sus enseñanzas: Irene, Evelyn, Cristina, Lorena y María.

Al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, en especial a María de la Paz Carrillo y a Cristina Félix por su ayuda y enseñanzas de los principios obstétricos.

En tercer lugar, a todos los miembros del Servicio de Reumatología y demás profesionales del Hospital Universitario de Jaén por su acogida y por permitir que me desarrolle como reumatóloga.

A María José Pérez Galán, jefa del Servicio de Reumatología, mi maestra y mi gran amiga. Gracias por aprovechar mis virtudes, darme tu confianza y acompañarme en este arduo camino, logrando que este y otros muchos proyectos vieran la luz.

A Doña Celia el “alma” del Servicio de Reumatología por ser tan buena persona y conseguir que todos nos reuniésemos junto a ella cada mañana.

A Carmen Rosa Garrido por el apoyo estadístico sin el cual hubiese sido imposible que esta tesis viera la luz. Gracias por hacerme más fácil el complicado mundo de la estadística.

A Pedro Pancorbo, excelente profesor de la Universidad de Jaén. Sin tu guía y enseñanzas no hubiera alcanzado los conocimientos para desarrollar un trabajo fin de máster, un artículo científico ni esta tesis.

A cada una de las pacientes que han participado en este estudio, compartiendo sus experiencias y cediendo su tiempo. Sin vuestra colaboración este estudio no hubiera sido posible. Gracias.

Y por último a toda mi familia, gracias por ser Añón y Oñate, a los presentes, futuros y a los que nos dejaron historias maravillosas que siempre se recordarán. A mis padres, mi fuerza y mi guía desde siempre. Por creer siempre en mí y hacerme sentir que era capaz de conseguir todo lo que me propusiera. A mis hermanos, Irene, Antonio y Francisco, los mejores hermanos que podría tener.

A la piedra angular de mi vida, Pedro, gracias por tu infinito amor y paciencia. Gracias por estar a mi lado en el camino y por ser mi apoyo incondicional en este y en todos los proyectos de nuestra vida.



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>20</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>22</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>23</b>
1.1. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y TROMBOFILIAS HEREDITARIAS	23
1.1.1. Lupus eritematoso sistémico	23
1.1.2. Síndrome antifosfolípido	23
1.1.3. Trombofilias hereditarias	24
1.1.4. Síndrome de Sjögren	24
1.1.5. Artritis reumatoide y Espondiloartritis	24
1.1.6. Enfermedad indeterminada del tejido conectivo	24
1.2. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO	25
1.3. CURSO Y COMPLICACIONES DEL EMBARAZO SEGÚN LA PATOLOGÍA MATERNA	27
1.3.1. Lupus eritematoso sistémico	27
1.3.2. Trombofilias adquiridas y hereditarias	29
1.3.3. Artritis reumatoide y Espondiloartritis	30
1.3.4. Síndrome de Sjögren, EITC, LES y AR	30
1.4. MANEJO TERAPÉUTICO DEL EMBARAZO EN MUJERES CON ERAS Y TH	32
1.4.1. Fármacos seguros	33
1.4.2. Fármacos relativamente seguros	34
1.4.3. Fármacos contraindicados y con datos insuficientes.	36
1.4.4. Fármacos fuera de ficha técnica o en investigación.	36
1.4.5. Tratamiento farmacológico en mujeres con AAF positivos	38
1.4.6. Parto	38
1.5. CONSULTA MULTIDISCIPLINAR	39
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>41</b>
<b>CAPÍTULO II: OBJETIVOS</b>	<b>42</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>43</b>
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	43



2.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS	43
2.2.1.Objetivos secundarios del total de mujeres (n=143)	43
2.2.2.Objetivos secundarios del total de episodios de gestación (n=198)	43
2.2.3.Objetivos secundarios específicos de cada grupo de patología materna	44
2.2.4.Objetivos secundarios específicos de patologías maternas con características especiales	45
2.3.PLAN DE TRABAJO Y FORMACIÓN EN EL PROGRAMA DE DOCTORADO	46
2.4.MEDIOS Y FINANCIACIÓN	46
<b><u>CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS</u></b>	<b>47</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>48</b>
3.1.DISEÑO	48
3.2.POBLACIÓN A ESTUDIO	49
3.2.1.Criterios de inclusión	49
3.2.2.Criterios de exclusión	49
3.3.DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES	50
3.3.1.Variable basales y variables durante la atención estándar previa a la CM	50
3.3.2.Variable de seguimiento durante la atención en la CM	51
3.4.PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE DATOS	53
3.5.TAMAÑO MUESTRAL	53
3.6.ANÁLISIS DE DATOS	54
3.6.1.Metodología	54
3.6.2.Pruebas estadísticas	54
3.7.ASPECTOS ÉTICOS	55
<b><u>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</u></b>	<b>56</b>
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>57</b>
4.1.CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS 143 MUJERES EMBARAZADAS	57
4.2.ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS	59
4.2.1.Anticoagulante lúpico	59
4.2.2.Anticuerpos anticardiolipina	59
4.2.3.Anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteínaI	59
4.2.4.Doble y triple positividad de AAF	60
4.3.ANTICUERPOS ANTI-RO/SSA Y ANTI-LA/SSB	62





4.4.RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS, BCC Y TVP DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS	63
4.4.1.Abortos espontáneos durante la atención estándar	63
4.4.2.Muertes fetales durante la atención estándar	63
4.4.3.Lupus neonatal y BCC durante la atención estándar	63
4.4.4.TVP durante la atención estándar	63
4.5.RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS, BCC Y TVP: COMPARACIÓN DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR Y LA CM EN EL TOTAL DE MUJERES	65
4.5.1.Comparación de abortos espontáneos durante la atención estándar y la CM	65
4.5.2.Comparación de muertes fetales durante la atención estándar y la CM	65
4.5.3.Comparación de lupus neonatal y BCC durante la atención estándar y la CM	65
4.5.4.Comparación de TVP durante la atención estándar y la CM	65
4.6.RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS, BCC Y TVP: COMPARACIÓN DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR Y LA CM POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS	67
4.6.1.Comparación de abortos espontáneos durante la atención estándar y la CM por patologías	67
4.6.2.Comparación de muertes fetales durante la atención estándar y la CM por patologías	67
4.6.3.Comparación de lupus neonatal y BCC durante la atención estándar y CM por patologías	68
4.6.4.Comparación de TVP durante la atención estándar y la CM por patologías	68
4.7.EPISODIOS DE GESTACIÓN Y RESULTADOS GESTACIONALES DURANTE LA CM	71
4.8.TRATAMIENTO RECIBIDO EN LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN DURANTE LA CM	73
4.8.1.HBPM, AAS e IgIV	73
4.8.2.Fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides	74
4.9.TRATAMIENTO RECIBIDO EN LOS 198 EPISODIOS DE GESTACIÓN DURANTE LA CM POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS	75
4.9.1.HBPM, AAS e IgIV	75
4.9.2.Fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides	75
4.10.CARACTERÍSTICAS DE LOS 191 EPISODIOS DE GESTACIÓN EXITOSOS CON RN VIVOS DURANTE LA CM	77
4.10.1.Características de los recién nacidos	77
4.10.2.Datos del parto	77
4.10.3.Complicaciones neonatales	77
4.10.4.Complicaciones maternas	77
4.11.CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN EXITOSOS CON RN VIVOS DURANTE LA CM POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS	78
4.11.1.Características de los recién nacidos	78
4.11.2.Datos del parto	78



4.11.3.Complicaciones neonatales	78
4.11.4.Complicaciones maternas	79
4.12.LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	81
4.12.1.Marcadores serológicos: características de las mujeres y de los episodios de gestación	81
4.12.2.Nefritis lúpica	83
4.12.3.Embarazos gemelares	84
4.12.4.Resultados gestacionales adversos en mujeres con LES durante la CM	85
4.13.SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO	86
4.13.1.Episodios de gestación en SAF primario y secundario	86
4.13.2.Resultados gestacionales adversos en SAF primario y secundario durante la CM	87
4.13.3.Doble y triple positividad de AAF	87
4.14.OTRAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS	93
4.14.1.Síndrome de Sjögren	93
4.14.2.Enfermedad indeterminada del tejido conectivo	94
4.14.3.Espondiloartritis	95
4.15.ARTRITIS REUMATOIDE	96
4.16.TROMBOFILIAS HEREDITARIAS	97
4.16.1.Trombofilias hereditarias primarias	98
4.16.2.Trombofilias hereditarias asociadas a ERAS	98
4.16.3.Comparación de las características de las mujeres con TH primarias y con TH asociadas a ERAS	98
4.16.4.Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM entre las TH primarias y las TH asociadas a ERAS	100
4.16.5.Comparación de las características de los episodios de gestación exitosos entre las TH primarias y las TH asociadas a ERAS	102
4.17.MUJERES CON POSITIVIDAD PARA ANTI-RO/SSA Y ANTI-LA /SSB	104
4.17.1.Grupos de patologías	104
4.17.2.Episodios de gestación	104
4.18.TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS Y HEREDITARIAS	106
4.18.1.Comparación de las características de las mujeres con SAF y TH	106
4.18.2.Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM entre el SAF y las TH	107
4.18.3.Comparación de las características de los episodios de gestación exitosos entre el SAF y las TH	109

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

**111**



<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>112</b>
5.1. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS GLOBALES DE ESTE ESTUDIO	113
5.2. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR Y DURANTE LA CM	114
5.3. CONSIDERACIONES SOBRE EL CURSO Y LAS COMPLICACIONES DE LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN SEGÚN LA PATOLOGÍA MATERNA	115
5.4. CONSIDERACIONES SOBRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO	116
5.5. CONSIDERACIONES SOBRE LAS MUJERES CON NEFRITIS LÚPICA	118
5.6. CONSIDERACIONES SOBRE LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN DE MUJERES CON POSITIVIDAD PARA ANTI-RO/SSA Y ANTI-LA/SSB	119
5.7. CONSIDERACIONES SOBRE LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS	120
<b><u>CAPÍTULO VI: LIMITACIONES, FORTALEZAS E INVESTIGACIÓN</u></b>	<b>122</b>
<b>6. LIMITACIONES, FORTALEZAS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>123</b>
6.1. LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO	123
6.2. FORTALEZAS DE ESTE ESTUDIO	124
6.3. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	125
<b><u>CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES</u></b>	<b>126</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>127</b>
<b><u>CAPÍTULO VIII: PUBLICACIONES</u></b>	<b>128</b>
<b><u>CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA</u></b>	<b>131</b>
<b><u>CAPÍTULO X: ANEXOS</u></b>	<b>139</b>



## LISTADO DE SIGLAS

- **AAF:** Anticuerpos Antifosfolípidos
- **AAS:** Ácido Acetilsalicílico
- **aCL:** Anticuerpos Anticardiolipina
- **ACR:** American College of Rheumatology
- **AINEs:** Antiinflamatorios No Esteroideos
- **AL:** Anticoagulante Lúpico
- **anti-β2GPI:** Anti-Beta2GlicoproteínaI
- **anti-dsADN:** Anti-ADN de Doble Cadena
- **anti-TNF alfa:** Anti Factor de Necrosis Tumoral alfa
- **AR:** Artritis Reumatoide
- **ASAS:** Assessment of Spondyloarthritis International Society
- **AVK:** Anticoagulantes orales Antivitamina K
- **AZA:** Azatioprina
- **BCC:** Bloqueo Cardíaco Congénito
- **C3:** Complemento 3
- **C4:** Complemento 4
- **CE:** Corticoides
- **CIR:** Crecimiento Intrauterino Retardado
- **CM:** Consulta Multidisciplinar
- **DE:** Desviación Estándar
- **dl:** Decilitros
- **EITC:** Enfermedad Indeterminada del Tejido Conectivo
- **ELISA:** Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas
- **EPISER:** Estudio de Prevalencia de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta en España
- **ERAS:** Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas
- **EspA:** Espondiloartritis
- **EULAR:** European League Against Rheumatism
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **g:** Gramos
- **h:** Horas
- **HBPM:** Heparina de Bajo Peso Molecular
- **HCQ:** Hidroxicloroquina
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **IC:** Intervalo de confianza
- **IgIV:** Inmunoglobulinas Intravenosas
- **IMC:** Índice Masa Corporal
- **Kg:** Kilogramos
- **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico
- **m2:** Metros cuadrados
- **MA:** Meta-Análisis
- **mg:** Miligramos
- **ml:** Mililitros
- **mmHg:** Milímetros de Mercurio
- **MTHFR:** Gen de la Metilentetrahidrofolato Reductasa
- **MTX:** Metotrexato
- **NL:** Nefritis Lúpica



- **OR:** Odds Ratio
- **PCR:** Proteína C Reactiva
- **PROMISSE:** Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus
- **RN:** Recién Nacidos
- **RR:** Riesgo Relativo
- **RS:** Revisión Sistemática
- **SAF:** Síndrome Antifosfolípido
- **SER:** Sociedad Española de Reumatología
- **SLICC:** Systemic Lupus International Collaborating Clinics
- **SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences
- **SS:** Síndrome de Sjögren
- **TAD:** Tensión Arterial Diastólica
- **TAS:** Tensión Arterial Sistólica
- **TB:** Terapia Biológica
- **TH:** Trombofilias Hereditarias
- **TVP:** Trombosis Venosas Profundas
- **UI:** Unidades Internacionales
- **VSG:** Velocidad de Sedimentación Globular

## ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

<b>Tabla 1.</b> Cambios fisiológicos del embarazo frente a un brote de LES	25
<b>Tabla 2.</b> Preeclampsia: factores de riesgo y diagnóstico	28
<b>Tabla 3.</b> Proteinuria patológica en el embarazo: diferencias entre brote de nefritis lúpica y preeclampsia	29
<b>Tabla 4.</b> Cuadro resumen ERAS, TH, evolución en el embarazo y complicaciones obstétricas	31
<b>Tabla 5.</b> Vacunación de RN expuestos a terapia biológica anti-TNF alfa durante el embarazo	35
<b>Tabla 6.</b> Fármacos permitidos durante el embarazo de mujeres con ERAS y TH	37
<b>Tabla 7.</b> Tratamiento farmacológico en mujeres embarazadas en función de los AAF y los criterios clínicos	38
<b>Tabla 8.</b> Estratificación del riesgo obstétrico en mujeres embarazadas con ERAS y TH	40
<b>Tabla 9.</b> Características basales de las mujeres durante la CM según las diferentes patologías maternas	58
<b>Tabla 10.</b> Comparaciones múltiples del test de Kruskal-Wallis de la edad en el primer embarazo	58
<b>Tabla 11.</b> Total AAF en SAF primario y secundario (n=48)	59
<b>Tabla 12.</b> Comparativa de AAF en SAF secundario a LES (n=8) y SAF primario (n=40)	60
<b>Tabla 13.</b> Perfil de AAF para la doble y la triple positividad de AAF	61
<b>Tabla 14:</b> Mujeres con positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB según grupos de patologías	62
<b>Tabla 15.</b> Resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante atención estándar por grupos de patologías	64
<b>Gráfico 1.</b> Comparación resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y la CM	66

<b>Tabla 16.</b> Comparación de los resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y durante la CM en el total de mujeres (n=143)	66
<b>Gráfico 2.</b> Comparación resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con ERAS	69
<b>Gráfico 3.</b> Comparación resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con TH primarias	69
<b>Tabla 17.</b> Comparación de los resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y durante la CM por patologías: ERAS (n=112) y TH primarias (n=31)	70
<b>Tabla 18.</b> Episodios de gestación y resultados gestacionales durante la CM por patologías	72
<b>Tabla 19.</b> Dosis de HBPM recibida durante los episodios de gestación y en el puerperio	73
<b>Tabla 20.</b> Tratamientos recibidos durante los 198 episodios de gestación por patologías	76
<b>Tabla 21.</b> Características de los RN, tipo de parto, complicaciones neonatales y maternas por patologías	80
<b>Tabla 22:</b> Episodios de gestación totales, en el grupo SAF primario y secundario a LES en función de la positividad de los AAF	86
<b>Tabla 23.</b> Características de las mujeres con doble y triple positividad de AAF	88
<b>Gráfico 4.</b> Comparación de mujeres con resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con doble positividad de AAF	89
<b>Gráfico 5.</b> Comparación de mujeres con resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con doble positividad de AAF	89
<b>Tabla 24.</b> Comparación resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM con doble y triple positividad de AAF	90
<b>Tabla 25.</b> Características de los episodios de gestación exitosos con doble y triple positividad de AAF	92
<b>Tabla 26.</b> Total mujeres y episodios de gestación en el grupo con otras ERAS	93
<b>Tabla 27.</b> Tipos de mutaciones de las TH primarias y TH asociadas a ERAS	97
<b>Tabla 28.</b> Características basales de las mujeres durante la CM con TH primarias y TH asociadas a ERAS	99



<b>Gráfico 6.</b> Comparación de mujeres con resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con TH primarias	100
<b>Gráfico 7.</b> Comparación de mujeres con resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con TH asociadas a ERAS	100
<b>Tabla 29:</b> Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y durante la CM en el total de TH (n=55), TH primarias (n=31) y TH asociadas a ERAS (n=24)	101
<b>Tabla 30:</b> Características de los episodios de gestación exitosos en las TH primarias y TH asociadas a ERAS	103
<b>Tabla 31:</b> Episodios de gestación de mujeres con positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB	105
<b>Tabla 32:</b> Características basales de las mujeres durante la CM con SAF y TH	107
<b>Tabla 33:</b> Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y durante la CM en el total de trombofilias adquiridas y hereditarias (n=93), total SAF (n=48) y total TH (n=45)	108
<b>Gráfico 8.</b> Comparación de mujeres con resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con SAF	109
<b>Gráfico 9.</b> Comparación de mujeres con resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM en el grupo con TH	109
<b>Tabla 34:</b> Características de los episodios de gestación exitosos en SAF y TH	110





# **RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE MUJERES EMBARAZADAS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y TROMBOFILIAS HEREDITARIAS**

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) y las trombofilias hereditarias (TH) pueden estar asociadas a embarazos de alto riesgo obstétrico. El objetivo principal de este estudio consiste en describir los episodios de gestación atendidos en una consulta multidisciplinaria (CM) de mujeres embarazadas con ERAS y TH primarias.

### **METODOLOGÍA**

Estudio observacional retrospectivo basado en datos de rutina de práctica clínica registrados en una base de datos de mujeres embarazadas con ERAS y TH primarias atendidas en una CM y seguidas consecutivamente en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada entre enero de 2012 y mayo de 2018. El análisis de las variables basales antes de la atención en la CM se realizó por mujeres ( $n = 143$ ) y el de las variables de seguimiento por episodios de gestación ( $n = 198$ ). Este estudio describe los resultados gestacionales exitosos con recién nacidos vivos, los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales), las complicaciones neonatales y las complicaciones maternas durante la atención en la CM. Los resultados gestacionales adversos durante la atención estándar (previa a la CM) fueron comparados con los registrados durante la CM. Para esta comparación se calculó la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario de mujeres a tratar (NNT).

### **RESULTADOS**

Se registraron 198 embarazos pertenecientes a 143 mujeres (112 con ERAS y 31 con TH primarias). Se registraron 191 (96.5%) resultados gestacionales exitosos y 7 (3.5%) resultados gestacionales adversos durante la CM (5 abortos y 2 muertes fetales). Los resultados durante la atención estándar previa a la CM mostraron que el 60.8% de las mujeres habían presentado más de un aborto espontáneo y el 4.2% alguna muerte fetal. En cambio, tras la atención en la CM, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 57.3% menos de abortos espontáneos y un 2.8% menos de muertes fetales de las que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [48.8-65.9] ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ) e IC 95% [1.1-6.6] ( $p_{\text{valor}} = 0.289$ ) respectivamente. El NNT para evitar un aborto espontáneo fue de 1.74; IC 95% [1.5-2.1] y para evitar una muerte fetal  $\text{NNT} = 35.75$  IC 95% [15.2-90.9]. El 84.8% de los recién nacidos y el 93.3% de las mujeres no experimentaron complicaciones neonatales ni maternas durante la atención en la CM.

### **CONCLUSIONES**

Este estudio pretende dar a conocer la alta tasa de resultados gestacionales exitosos, así como la reducción drástica de los resultados gestacionales adversos tras la atención en una CM integrada por reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos. Resultados aún más significativos al tratarse de una población con un alto porcentaje de resultados gestacionales adversos durante la atención estándar, previa a la CM. Estos resultados podrían ser útiles para la promoción de las CM en el manejo de los embarazos de mujeres con ERAS y TH.



# **PREGNANCY OUTCOMES IN A MULTIDISCIPLINARY UNIT OF PREGNANT WOMEN WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES AND HEREDITARY THROMBOPHILIAS**

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Rheumatic diseases (RD) and hereditary thrombophilias (HT) can be associated with high-risk pregnancies. The main objective of this study is to describe the gestational episodes seen in a multidisciplinary consultation (MC) of pregnant women with RD and primary HT.

### **METHODOLOGY**

Retrospective observational study based on clinical practice data. These ones were recorded in a database of pregnant women with RD and primary HT attended in a MC and consecutively followed up at the Hospital Universitario Virgen de las Nieves in Granada between January 2012 and May 2018. Analysis of baseline variables before MC can was performed by women (n=143) and analysis of follow-up variables by gestation episodes (n=198). This study describes successful gestational outcomes with newborns, adverse gestational outcomes (miscarriages and foetal deaths), neonatal complications and maternal complications during MC care. Adverse gestational outcomes during standard care (pre-MC) were compared with those recorded during MC. For this comparison, the absolute risk reduction (ARR) and the number of needed women to treat (NNT) were calculated.

### **RESULTS**

A total of 198 pregnancies belonging to 143 women (112 with RD and 31 with HT). There were 191 (96.5%) successful gestational outcomes and 7 (3.5%) adverse gestational outcomes during MC (5 miscarriages and 2 foetal deaths). Results during standard care (pre-MC) showed that 60.8% of women had more than one miscarriage and 4.2% some foetal death. In contrast, after MC care, for every 100 women treated at MC, there were 57.3% fewer miscarriages and 2.8% fewer foetal death than would have occurred if they had not been treated at MC, according to the ARR, 95% CI [48.8-65.9] (p\_value < 0.001) and 95% CI [1.1-6.6] (p\_value = 0.289) respectively. The NNT to prevent miscarriage was 1.74; 95% CI [1.5-2.1] and to prevent foetal death NNT = 35.75 95% CI [15.2-90.9]. 84.8% of newborns and 93.3% of women did not experience any complication during the MC care.

### **CONCLUSIONS**

This study aims to show the high rate of successful gestational outcomes, as well as the drastic reduction of adverse gestational outcomes after care in a MC integrated by rheumatologists, internists, obstetricians, hematologists, nephrologists, pediatricians and/or neonatologists. These results are even more significant in a population with a high percentage of adverse outcomes during standard care prior to the MC. These results could be useful for the promotion of MC in the management of pregnancies in women with RD and HT.



# **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN**

# **RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE MUJERES EMBARAZADAS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y TROMBOFILIAS HEREDITARIAS**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y TROMBOFILIAS HEREDITARIAS**

Las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) afectan preferentemente a mujeres en edad fértil, con un pico de incidencia entre los 18 y los 40 años (1). Las ERAS prevalentes en mujeres jóvenes son: lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), síndrome de Sjögren (SS), artritis reumatoide (AR), espondiloartritis (EspA) y enfermedad indeterminada del tejido conectivo (EITC) (2). Las ERAS y el embarazo coexisten en un importante número de mujeres lo que ha llevado que reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos profundicemos en el manejo de estas gestaciones.

Las trombofilias, ya sean hereditarias o adquiridas, se definen como cualquier alteración del sistema de la coagulación que favorece la presentación de un fenómeno trombótico. En la edad fértil, la presencia de trombofilias se ha relacionado con pérdidas recurrentes de embarazo y complicaciones materno-fetales (3). Por este motivo, la búsqueda de factores protrombóticos causantes de la pérdida recurrente del embarazo ha favorecido el diagnóstico y tratamiento de trombofilias tanto hereditarias como adquiridas en la edad fértil.

La trombofilia adquirida más frecuentemente diagnosticada en reumatología es el SAF. Las principales formas de trombofilias hereditarias (TH) incluyen deficiencias de la proteína C y S, alteraciones del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), del factor XII, de la protrombina y del factor V de Leiden (4, 5).

#### **1.1.1. Lupus eritematoso sistémico**

El LES es la patología autoinmune más pleomorfa, en la que cualquier órgano puede verse afectado, con diferente gravedad e imprevisible evolución. La mayoría de los casos de LES comienzan entre los 15 y los 40 años, con un predominio claramente femenino, aunque la ratio mujer/varón oscila entre 2/1 y 15/1. Su incidencia y prevalencia tiene una gran influencia geográfica y étnica. En España, la incidencia estimada de LES en mujeres es de 3.6 por 100.000 habitantes/año, intervalo de confianza (IC) 95% [2.9-4.4] y la prevalencia en la población general española es de 91 por 100.000 habitantes IC 95% [30-390] según el estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población adulta en España (EPISER) (6, 7).

#### **1.1.2. Síndrome antifosfolípido**

El SAF es la principal trombofilia adquirida, se caracteriza por la combinación de manifestaciones clínicas (trombosis arteriales y/o venosas y problemas obstétricos) con la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos (AAF). Atendiendo a las manifestaciones clínicas se diferencia entre SAF obstétrico y SAF trombótico, además ambos pueden ser primarios o secundarios a otras ERAS, principalmente al LES. El SAF obstétrico se caracteriza por la positividad de los AAF, pérdidas recurrentes de embarazo y complicaciones



materno-fetales pero sin trombosis sistémica. El SAF trombótico se define como positividad para los AAF positivos y algún episodio de trombosis sistémica previa (8).

Los AAF son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipina (aCL) y los anti-beta2glicoproteínaI (anti-β2GPI), estos dos últimos pueden presentar el isotipo IgG y el isotipo IgM, además de ser cuantificados. Estos AAF están presentes en al menos el 1% de la población general, mientras que la incidencia y prevalencia real del SAF es desconocida. Algunas estimaciones indican que la incidencia de SAF a nivel mundial es alrededor de 5 por 100.000 habitantes/año y la prevalencia alrededor de 40-50 por 100.000 habitantes (9).

#### 1.1.3. Trombofilias hereditarias

La TH es un trastorno genético que afecta a la coagulación y es responsable de más del 60% de los eventos tromboembólicos idiopáticos espontáneos (10). Al igual que el SAF, las TH están asociadas con eventos trombóticos: trombosis venosas profundas (TVP), pérdidas recurrentes de embarazo y complicaciones materno-fetales.

#### 1.1.4. Síndrome de Sjögren

El SS se considera una exocrinopatía autoinmune con afectación de las glándulas lagrimales y salivales. Durante la evolución del SS se desarrollan manifestaciones extraglandulares que determinan el pronóstico de la paciente y se correlacionan, entre otros anticuerpos, con la positividad de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB (11). El SS puede ser primario o secundario a otras ERAS como el LES o la AR. Afecta predominantemente al sexo femenino 9-10/1 respecto al sexo masculino. Una revisión sistemática (RS) con meta-análisis (MA) de 2015 publicó una incidencia a nivel mundial estimada de 6.9 por 100.000 habitantes/año y una prevalencia de 60.8 por 100.000 habitantes (12).

#### 1.1.5. Artritis reumatoide y Espondiloartritis

La AR es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente y grave. Afecta al 0.5% de los adultos en España y es más frecuente en mujeres, con una proporción 3/1 respecto a los hombres. Su edad de inicio más frecuente es entre los 40 y los 60 años (7).

Las EspA son un grupo heterogéneo de ERAS que comparten características clínicas tanto articulares (sacroilitis, artritis periférica, entesitis y dactilitis) como extraarticulares (uveítis, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal) (13). La incidencia de EspA en España es de 62.5 por 100.000 habitantes/año y la prevalencia es de 0.43% aproximadamente (7).

#### 1.1.6. Enfermedad indeterminada del tejido conectivo

Dentro de las ERAS no es posible clasificar de un modo específico a un 25% de las mujeres al no cumplir el número mínimo de criterios “diagnósticos” o de “clasificación” de una enfermedad bien definida. En estos casos se habla de EITC y pueden presentar rasgos clínicos y marcadores serológicos de LES, AR, SS u otras ERAS (14).

## 1.2.CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo de las mujeres con ERAS ocurren una serie de cambios hormonales e inmunológicos para mantener la tolerancia inmune materno-fetal (15). A medida que evoluciona el embarazo el componente celular (TH1) se suprime y el componente humoral (TH2) se incrementa (16, 17). Existe una evolución diferente de la gestación en función de la alteración inmunológica que desencadene cada ERAS. En la AR se altera la inmunidad celular por lo que durante la evolución del embarazo existe una tendencia a la mejoría (18, 19). En cambio, en el LES se altera la inmunidad humoral por lo que durante el embarazo existe un mayor riesgo de brote de la enfermedad, sobre todo en el tercer trimestre de gestación (19-21).

Los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden evidenciarse tanto a nivel clínico como a nivel analítico. Estos cambios fisiológicos del embarazo tienen la función de nutrir al feto en desarrollo y preparar a la mujer para el parto (22). Aunque en muchas ocasiones es difícil diferenciar entre los cambios propios del embarazo y un brote de la patología materna (23). En la tabla 1 se exponen las manifestaciones que pueden ayudar a distinguir un brote de LES de los cambios fisiológicos propios del embarazo.

<b>Tabla 1. Cambios fisiológicos del embarazo frente a un brote de LES</b>	
<b>CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO</b>	<b>BROTE DE LES</b>
Astenia	Fiebre sin evidencia de infección
Rubor facial	Rash fotosensible
Eritema palmar	Úlceras orales o nasales
Artralgias, mialgias	Artritis inflamatoria
Edema leve	Linfadenopatías
Disnea en reposo leve	Serositis
Alopecia (postparto)	Aumento de anti-dsADN
Anemia leve	Anemia hemolítica
Trombocitopenia leve	Trombocitopenia, leucopenia, linfopenia
Proteinuria < 300 mg/24h	Proteinuria > 300 mg/24h. Sedimento urinario activo
Aumento del complemento	Disminución del complemento
Aumento leve de la VSG	Aumento de los niveles de los marcadores inflamatorios: VSG y PCR

**Tabla 1.** *Lupus eritematoso sistémica (LES), anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN), miligramos (mg), horas (h), velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).*



Por otro lado, las mujeres embarazadas presentan un estado de hipercoagulabilidad fisiológico debido al aumento de determinados factores de coagulación (fibrinógeno, factores VII, VIII, X y XII), a la reducción de los niveles de las proteínas anticoagulantes y a la fibrinólisis (24). Estas alteraciones podrían contribuir al aumento de fenómenos tromboembólicos durante el embarazo y el puerperio (25). Este estado de hipercoagulabilidad fisiológico de las mujeres embarazadas sanas se exagera en mujeres diagnosticadas de trombofilias ya sean adquiridas o hereditarias (26, 27).



### 1.3.CURSO Y COMPLICACIONES DEL EMBARAZO SEGÚN LA PATOLOGÍA MATERNA

Sabemos que el embarazo puede alterar la evolución clínica de estas patologías reumáticas y de igual manera, la actividad de las ERAS puede producir efectos sobre el embarazo. Existen datos predictivos sobre el riesgo de morbi-mortalidad materno-fetal según el tipo de ERAS, pero los mecanismos fisiopatológicos siguen sin estar completamente claros (28). A pesar de la gran variabilidad clínica y evolutiva entre las diferentes ERAS durante el embarazo existe una recomendación común para lograr un embarazo exitoso. Esta recomendación es la remisión o baja actividad clínica de la enfermedad durante los seis meses previos a la concepción con fármacos seguros durante el embarazo (29).

En función de la patología materna diagnosticada se estratificará el riesgo obstétrico:

#### 1.3.1. Lupus eritematoso sistémico

En las mujeres con LES es importante individualizar el perfil de riesgo debido a su heterogeneidad clínica que varía desde manifestaciones cutáneas o articulares menores hasta afectación multiorgánica grave como la nefritis lúpica (NL) (30). Además las mujeres diagnosticadas de LES pueden tener otras ERAS asociadas como SAF secundario o SS secundario, así como TH asociadas. Aproximadamente, un 30-40% de las mujeres con LES presentan los AAF positivos. Determinar el perfil de autoanticuerpos positivos como los AAF, el anti-Ro/SSA y el anti-La/SSB puede ser de ayuda para estratificar el riesgo obstétrico. Durante el curso del embarazo puede ocurrir un aumento de la actividad del LES incluso en las mujeres que estaban bien controladas antes de la concepción (31). Los marcadores serológicos como el complemento 3 (C3), el complemento 4 (C4) y el título de los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN) son claves en el control de la actividad del LES. Las cifras bajas de complemento y la positividad del anticuerpo anti-dsADN pueden aumentar los resultados gestacionales adversos si se acompañan de alta actividad clínica del LES. En cambio, si el LES está clínicamente inactivo, la hipocomplementemia y la positividad del anticuerpo anti-dsADN suelen tener poco efecto en el desenlace de la gestación (32).

Las complicaciones fetales como pérdida fetal, prematuridad o crecimiento intrauterino retardado (CIR) aumentan significativamente durante los brotes de LES (31). El estudio Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus (PROMISSE) es el estudio prospectivo actual más amplio de embarazadas con LES. Incluyeron a 385 mujeres con LES leve-moderado y registraron una tasa de resultados obstétricos adversos del 19%; IC 95% [15.2-23.2]. Sin embargo, esta tasa de resultados obstétricos adversos descendió al 7.8% en ausencia de los factores de riesgo identificados en el estudio. Estos factores de riesgo fueron: la presencia del AL con un odds ratio (OR) de 8.3; IC 95% [3.6-19.3], brotes del LES, raza minoritaria, uso de antihipertensivos y trombocitopenia (33). En una RS con MA que revisa el impacto del LES en los resultados maternos y fetales, se evidenció que el aborto espontáneo es significativamente más alto en mujeres con LES con un riesgo relativo (RR) de 1.5; IC 95% [1.3-1.8] ( $p_{\text{valor}} = 0.00001$ ) (34).

Aproximadamente, el 20-30% de las mujeres con LES desarrollan una NL de debut o durante la evolución de su enfermedad (35). En las mujeres embarazadas con LES se recomienda controlar la actividad de la enfermedad, especialmente si existen antecedentes de NL, a través de los parámetros de función renal y los marcadores serológicos (C3, C4 y el título de los anticuerpos anti-dsADN). Un estudio observacional de práctica clínica Sueco describió los resultados gestacionales adversos de 59 embarazos de 28 mujeres diagnosticadas de LES confirmando que el diagnóstico de una NL previa fue el principal factor de riesgo de

los resultados gestacionales adversos registrados. Tras un análisis de regresión multivariable, el diagnóstico de NL previa mostró la asociación más fuerte con la tasa de resultados gestacionales adversos OR 6 (p\_valor = 0.02) (36).

Una RS con MA de 2018 revisó un total de 2.987 artículos de mujeres embarazadas diagnosticadas de LES con y sin NL. Esta RS concluyó que las mujeres embarazadas con NL presentaron una disminución significativa en los recién nacidos (RN) OR 0.62; IC 95% [0.49-0.80], un aumento significativo de la prematuridad OR 1.92; IC 95% [1.49-2.49] y un aumento del CIR OR 1.43; IC 95% [1.08-1.91]. En cuanto al tratamiento farmacológico, los corticoides OR 2.48; IC 95% [1.59-3.87] y el tratamiento inmunosupresor OR 6.77; IC 95% [3.30-13.89] se utilizaron con más frecuencia en mujeres con NL (37).

La preeclampsia es una complicación grave obstétrica que hay que prevenir en mujeres con LES, especialmente con NL, por las complicaciones materno-fetales que conlleva. La preeclampsia afecta entre el 16% y el 30% de los embarazos de mujeres con LES, en comparación con el 5-7% de los embarazos de mujeres sanas (23). En un estudio retrospectivo multicéntrico de 342 embarazadas con LES, 42 (12.3%) mujeres presentaron preeclampsia. Las mujeres con preeclampsia y LES presentaron una mayor incidencia de parto prematuro frente a las mujeres sin preeclampsia (71.1% frente al 20.9%, respectivamente, p\_valor < 0.001) y de CIR (37.8% vs 11.8%, p\_valor < 0.001) (38). En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo para desarrollar preeclampsia así como los parámetros físicos y analíticos que sugieren preeclampsia.

<b>Tabla 2. Preeclampsia: factores de riesgo y diagnóstico</b>	
<b>FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA</b>	<b>DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA</b>
<b>Riesgo moderado:</b>	TAS > 160 o TAD > 110
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nulípara</li> <li>- Edad ≥ 40 años</li> <li>- Período entre embarazos &gt; 10 años</li> <li>- IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>- Historia familiar de preeclampsia</li> <li>- Embarazo múltiple</li> </ul>	Proteinuria ≥ 5 g/24h
	Oliguria < 500 ml/24h
	Creatinina < 1.2 mg/dl
	Trombocitopenia < 100.000
	Elevación de enzimas hepáticas
	<b>Riesgo elevado:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- HTA durante embarazos previos o HTA crónica</li> <li>- Enfermedad renal crónica</li> <li>- ERAS: LES con NL, presencia de AAF, SAF, EITC</li> <li>- TH</li> <li>- Diabetes mellitus</li> </ul>	Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho
	Edema pulmonar o cianosis
	Afectación visual o cerebral, cefalea
	CIR

**Tabla 2.** Tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD), gramos (g), horas (h), mililitros (ml), miligramos (mg), decilitros (dl), índice masa corporal (IMC), kilogramos (kg), metros cuadrados (m<sup>2</sup>), hipertensión arterial (HTA), enfermedad reumática autoinmune sistémica (ERAS), lupus eritematoso sistémico (LES) nefritis lúpica (NL), anticuerpos antifosfolípidos (AAF), síndrome antifosfolípido (SAF), enfermedad indeterminada del tejido conectivo (EITC), trombofilias hereditarias (TH) y crecimiento intrauterino retardado (CIR).

Durante el desarrollo de un embarazo normal, la excreción de proteínas puede aumentar fisiológicamente, pero siempre manteniéndose < 300 miligramos (mg)/24 horas (h) (23). En mujeres diagnosticadas de LES que desarrollan proteinuria patológica (> 300 mg/24h) durante el embarazo es importante saber diferenciar entre un brote de NL o el inicio del desarrollo de preeclampsia (Tabla 3).

<b>Tabla 3. Proteinuria patológica en el embarazo: diferencias entre brote de nefritis lúpica y preeclampsia</b>		
	<b>BROTE NEFRITIS LÚPICA</b>	<b>PREECLAMPSIA</b>
<b>Semanas de gestación</b>	En cualquier semana de gestación	A partir de la semana 20 de gestación
<b>Complemento C3-C4</b>	Disminución, normal	Normal
<b>Niveles de anti-dsADN</b>	Aumento, normal	Normal
<b>Sedimento de orina</b>	Microhematuria, cilindros, leucocitos	Normal
<b>Creatinina</b>	Normal o elevada	Elevada, normal o baja
<b>Ácido úrico</b>	Sin cambios	> 5.5 mg/dl
<b>Calciuria</b>	Normal o elevada	Baja

*Tabla 3. Complemento 3 (C3), complemento 4 (C4), anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN), miligramos (mg) y decilitros (dl).*

### 1.3.2. Trombofilias adquiridas y hereditarias

Tanto las trombofilias adquiridas (SAF) como las TH están asociadas con riesgo de fracaso del embarazo, aunque el SAF obstétrico tiene un mayor efecto adverso directo sobre el embarazo (39, 40). Ambas trombofilias se caracterizan por presentar problemas obstétricos: pérdidas fetales recurrentes, muertes fetales y complicaciones asociadas a enfermedades placentarias (preeclampsia grave, insuficiencia placentaria y CIR) (41, 42).

Las mujeres con AAF positivos se pueden clasificar en tres grupos principalmente: portadoras de los AAF asintomáticas sin antecedentes clínicos, SAF obstétrico y SAF trombótico. En función de la positividad de los AAF se estratificará el riesgo de desarrollar estas complicaciones obstétricas, que será mayor si existe positividad del AL, triple positividad de AAF y si la cuantificación del título de los AAF es moderada-alta (43).

En un estudio de práctica clínica real unicéntrico de 30 embarazadas con SAF se relacionó la triple positividad de AAF con una mayor incidencia de preeclampsia (p\_valor = 0.03), prematuridad (p\_valor = 0.011) y CIR (p\_valor = 0.002) (44). En un estudio comparativo de 74 pacientes con SAF se asoció un mayor riesgo de abortos, en comparación con el grupo control, OR 2.6; IC 95% [1.4-4.7] (45).

Las mujeres con TH presentan un mayor riesgo de desarrollar una TVP durante el embarazo o el puerperio. En una RS con MA de 2017 en la que se incluyeron 36 estudios se concluyó que las TH aumentaron el riesgo de TVP asociado al embarazo (probabilidad  $\geq 91\%$ ) (46).

### 1.3.3. Artritis reumatoide y Espondiloartritis

Ambas patologías tienden a mejorar durante la evolución del embarazo, aunque pueden presentar un empeoramiento de la sintomatología inflamatoria después del parto. Sin embargo, la alta actividad clínica de la enfermedad en el momento de la concepción se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas como prematuridad, CIR y una mayor tasa de cesáreas (47).

En una RS del año 2019 cuyos objetivos fueron cuantificar si la actividad de la AR mejoraba durante el embarazo y si ocurría un empeoramiento en el puerperio, se concluyó que el 60% de las mujeres con AR mejoraron durante el embarazo y el 46.7% presentaron un brote durante el puerperio (48).

Un reciente estudio prospectivo multicéntrico de mujeres embarazadas diagnosticadas de EspA registró que la mayoría de las mujeres presentaron una actividad estable de la enfermedad desde el período previo a la concepción hasta un año después del parto con un pequeño aumento en el segundo trimestre de gestación (49).

### 1.3.4. Síndrome de Sjögren, EITC, LES y AR

El SS puede empeorar durante el embarazo y más aún en el puerperio, sobre todo si existen complicaciones orgánicas como hipertensión arterial pulmonar. En una revisión de la literatura realizada en 2017 informaron de una mayor tasa de abortos espontáneos y de complicaciones fetales asociadas al SS (50). Un estudio observacional revisado de 2014 registró 34 embarazos de mujeres con SS evidenciando 10 (29%) abortos espontáneos, 0 (0%) muertes fetales, 1 (3%) RN con CIR y 9 (27%) RN prematuros (51). Otro estudio observacional revisado de 2013 registró 45 embarazos de mujeres con SS evidenciando 4 (9%) abortos espontáneos, 0 (0%) muertes fetales y 6 (13%) RN prematuros (52).

Las complicaciones del embarazo asociadas a la EITC variarán en función de las alteraciones clínicas e inmunológicas que presenten las mujeres y en función de los rasgos que compartan con patologías como el LES y la AR. De esta manera, la evolución del embarazo puede variar desde la mejora de la actividad de la enfermedad hasta el empeoramiento clínico con complicaciones maternas (preeclampsia, brote articular) y complicaciones fetales (pérdidas fetales, CIR y prematuridad) (53).

El SS, la EITC, el LES y la AR tienen en común la presencia de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, pudiendo llegar a estar presentes en aproximadamente el 40% de las mujeres con LES (54). Estos anticuerpos son un tipo específico de anticuerpos antinucleares cuya transferencia placentaria materno-fetal puede causar el síndrome de lupus neonatal (55).

El lupus neonatal presenta manifestaciones clínicas transitorias (lupus cutáneo, trombocitopenia y alteraciones hepáticas) que se resolverán al desaparecer los anticuerpos maternos del RN a los 6-8 meses de vida (56). El bloqueo cardíaco congénito (BCC) es la única manifestación permanente del lupus neonatal y conlleva un riesgo del 9 al 25% de muerte fetal (57). El riesgo de BCC en mujeres portadoras de anti-Ro/SSA y anti-La/SSB llega al 2%, aumentando hasta un 5% en mujeres diagnosticadas de SS y en un 20% en mujeres con antecedentes de BCC (58, 59). El riesgo máximo de BCC se correlaciona con la positividad de anti-Ro/SSA 52Kd. La mayoría de los casos ocurren entre las semanas 16 a 26, aunque pueden aparecer

casos posteriormente, incluso durante el puerperio. Para prevenir la aparición de BCC se recomienda el tratamiento con hidroxiclороquina (HCQ) (57), así como el seguimiento mediante ecocardiografía fetal cada dos o tres semanas entre las semanas 16 y 26 de gestación y posteriormente mensual hasta el final del embarazo (60).

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, tenemos que recordar que la población sana no está exenta de problemas relacionados con el embarazo. Hay malformaciones congénitas en un 2-3% de los embarazos y la tasa de abortos es del 13.5%, variando de forma significativa con la edad y con los hábitos de vida (29).

En la tabla 4 se expone un resumen de la evolución durante el embarazo de cada una de las ERAS y las TH, así como las complicaciones obstétricas que pueden estar asociadas a cada patología.

<b>Tabla 4. Cuadro resumen ERAS, TH, evolución en el embarazo y complicaciones obstétricas</b>		
<b>PATOLOGÍA</b>	<b>EVOLUCIÓN EN EL EMBARAZO</b>	<b>COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS</b>
<b>LES</b>	Empeora	Pérdida fetal, prematuridad, CIR, lupus neonatal, BCC, preeclampsia y cesárea
<b>AR</b>	Mejora embarazo, empeora puerperio	Prematuridad, CIR, cesárea, lupus neonatal y BCC
<b>EspA</b>	Mejora embarazo, empeora puerperio	Prematuridad, CIR y cesárea
<b>SAF</b>	Indiferente, depende de los AAF	Pérdida fetal, prematuridad, CIR, preeclampsia y cesárea
<b>SS</b>	Indiferente	Prematuridad, CIR, cesárea, lupus neonatal y BCC
<b>EITC</b>	Según clínica predominante	Pérdida fetal, prematuridad, CIR, lupus neonatal, BCC, preeclampsia y cesárea
<b>TH</b>	Indiferente, depende de la mutación	Pérdida fetal, prematuridad, CIR, preeclampsia y cesárea

*Tabla 4. Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilia hereditaria (TH), lupus eritematoso sistémico (LES), crecimiento intrauterino retardado (CIR), bloqueo cardíaco congénito (BCC), artritis reumatoide (AR), espondiloartritis (EspA), síndrome antifosfolípido (SAF), anticuerpos antifosfolípidos (AAF), síndrome de Sjögren (SS) y enfermedad indeterminada del tejido conectivo (EITC).*

## 1.4.MANEJO TERAPÉUTICO DEL EMBARAZO EN MUJERES CON ERAS Y TH

Como hemos visto, las ERAS y las TH están asociadas al desarrollo de embarazos de alto riesgo. Existe una mayor frecuencia de resultados gestacionales adversos (abortos espontáneos de repetición y muerte fetal) y complicaciones materno-fetales como preeclampsia, prematuridad, CIR, lupus neonatal y BCC (61, 62). El tipo de patología materna y la positividad de los anticuerpos maternos, especialmente los AAF, el anti-Ro/SSA y el anti-La/SSB se relacionan con el riesgo obstétrico (63, 64).

Así que para obtener un resultado gestacional exitoso con un RN vivo durante los embarazos de este perfil de mujeres, tenemos que abordar los diferentes factores de riesgo relacionados con los malos resultados obstétricos. Para ello, existen tres pilares básicos:

- 1) Planificación del embarazo.
- 2) Buen control de la actividad de la enfermedad seis meses antes de la concepción.
- 3) Tratamiento antirreumático con riesgo mínimo durante el embarazo.

Para llevar a cabo estos tres aspectos son fundamentales las consultas multidisciplinarias (CM) especializadas en ERAS y embarazo.

### 1) Planificación del embarazo:

En primer lugar, la planificación del embarazo ayuda a identificar a los grupos de mujeres con mayor riesgo obstétrico o a las mujeres a las cuales se recomienda posponer el embarazo (29). Existen situaciones clínicas excepcionales en las que el embarazo está contraindicado o poco recomendado en las mujeres diagnosticadas de ERAS (23). Estas situaciones son:

- Daño orgánico grave: enfermedad renal, cardíaca, pulmonar o cerebral.
- Hipertensión arterial pulmonar: presión sistólica de la arteria pulmonar > 50 milímetros de mercurio (mmHg) o sintomática.
- Enfermedad pulmonar restrictiva severa: capacidad vital forzada < 1 litro.
- Insuficiencia cardíaca avanzada.
- Insuficiencia renal crónica avanzada: nivel de creatinina > 2.8 mg/dl.
- Complicaciones graves en embarazos previos.
- Preeclampsia grave previa o síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia) previo a pesar de recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) o heparina de bajo peso molecular (HBPM).
- Evento vascular cerebral en los seis meses previos a la concepción.
- Brote grave de la patología materna en los seis meses previos a la concepción.

Hay que tener en cuenta que el inicio de un embarazo no planificado o inesperado es una situación de alto riesgo para la madre y el feto. Ya sea por la teratogenicidad de los distintos fármacos antirreumáticos, por el riesgo de brote de la patología materna, por las complicaciones maternas y por las consecuencias en el feto.

## 2) Buen control de la actividad de la enfermedad seis meses antes de la concepción:

En segundo lugar, un buen control de la actividad de la enfermedad previo a la concepción se ha asociado con una disminución de las complicaciones obstétricas. Para recomendar el embarazo, la mujer con ERAS debería de estar en un período de remisión o baja actividad de la enfermedad utilizando medicación compatible con el embarazo (65). Para medir la actividad de las distintas ERAS se deben utilizar índices compuestos validados que valoran la clínica de la patología en cuestión, la afectación orgánica, los recuentos articulares, los reactantes de fase aguda y las valoraciones del paciente, del médico o ambas.

## 3) Tratamiento antirreumático con riesgo mínimo durante el embarazo:

En tercer lugar, el tratamiento antirreumático durante el embarazo debe evaluarse individualmente y prescribirse únicamente los fármacos estrictamente necesarios para el control de la enfermedad subyacente o las comorbilidades asociadas (66, 67). La evaluación de la seguridad de los fármacos durante el embarazo ha cambiado en los últimos años. Hasta 2015 existían cinco categorías establecidas por la Food and Drug Administration (FDA): desde la categoría A (los estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo), pasando por las categorías B, C y D, hasta la categoría X (los estudios en embarazadas y en animales han demostrado riesgos materno-fetales potencialmente graves y dicho riesgo supera claramente los posibles beneficios). Sin embargo, estas categorías no establecían de forma precisa los diferentes grados de riesgo fetal. Así que a partir de 2015, la FDA cambió el etiquetado de los fármacos a seguros, relativamente seguros, contraindicados y con datos insuficientes (68). Tabla 6.

### 1.4.1. Fármacos seguros

Estos fármacos son la HCQ, la HBPM, el AAS a dosis bajas y los glucocorticoides orales (69).

La HCQ es un agente antipalúdico ampliamente utilizado para el tratamiento del LES, la AR y otras ERAS. La HCQ disminuye la frecuencia de los brotes de la enfermedad y el riesgo de complicaciones como el BCC y la preeclampsia especialmente en mujeres con LES (70). Un estudio de cohortes retrospectivo de 151 embarazos en mujeres con LES demostró que el tratamiento con HCQ se asociaba con un menor riesgo de preeclampsia con un OR 0.1; IC 95% [0.01–0.67] (71). Una RS con MA de 2015 que evaluó la seguridad del uso de HCQ durante el embarazo no informó aumentos significativos en las tasas de malformaciones congénitas mayores OR 1.13; IC 95% [0.59- 2.17] (72). En otro estudio multicéntrico se describieron 149 RN de mujeres expuestas a HCQ durante el embarazo y/o la lactancia frente a 139 RN no expuestos a HCQ, concluyendo que el uso de HCQ en el embarazo y/o la lactancia no está asociado con ningún resultado adverso a largo plazo en RN de mujeres con LES (73). Además, se sabe que la HCQ tiene propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, por lo que algunos estudios han evaluado la adición de HCQ al tratamiento convencional del SAF obstétrico refractario con resultados satisfactorios (74).

En las mujeres que presentan abortos de repetición, especialmente en las mujeres diagnosticadas de SAF o TH, el uso de un tratamiento estándar basado en HBPM (a dosis profilácticas ajustada según el peso de la mujer o a dosis terapéuticas en mujeres con antecedentes de trombosis) y AAS a dosis bajas ha llevado a un aumento de la tasa de nacimientos vivos (42, 75). Los estudios incluidos en una RS, que informó de las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el tratamiento del SAF obstétrico, mostraron que en las mujeres con abortos espontáneos recurrentes o muertes fetales el uso de un tratamiento combinado con HBPM y AAS fue más efectivo que el AAS en monoterapia RR 1.2; IC 95% [1.1-1.4] para lograr nacimientos vivos (76). Las mujeres que durante el embarazo estén en tratamiento con

HBPM tienen que continuarla hasta 6 semanas durante el puerperio. En mujeres que reciban tratamiento con HBPM habría que añadir suplementos de calcio (500 mg - 1 g) y vitamina D (400 - 800 unidades) para minimizar el riesgo de descalcificación ósea. Además, el AAS a dosis bajas (100 mg/24h) administrado en mujeres con claro riesgo de desarrollar preeclampsia ha demostrado disminuir el riesgo de preeclampsia (77).

Los glucocorticoides no fluorados, especialmente la prednisona a dosis bajas (< 7.5 mg/24h), son los fármacos más utilizados en caso de brote de la patología materna durante la evolución del embarazo. Más del 90% del fármaco se metaboliza en la placenta. También las inyecciones intraarticulares de corticoides son seguras durante el embarazo. Los glucocorticoides deben utilizarse a las dosis más bajas posibles para evitar el riesgo materno de hipertensión arterial (HTA) y preeclampsia. Así como para evitar el riesgo de rotura prematura de membranas, sobre todo si se administran a dosis altas después de la semana 30 de gestación, y el riesgo fetal de prematuridad o bajo peso al nacer (78).

#### 1.4.2. Fármacos relativamente seguros

En este grupo se encuentran la azatioprina (AZA), la terapia biológica anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa), el tacrolimus, las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (79).

Respecto a la terapia biológica anti-TNF alfa. Un estudio prospectivo registró 528 embarazos con exposición materna a certolizumab obteniendo 459 (85.3%) nacimientos vivos, 47 (8.7%) abortos espontáneos y 5 (0.9%) muertes fetales. El estudio concluyó afirmando que certolizumab no tiene un efecto teratogénico ni un mayor riesgo de muerte fetal en comparación con la población general (80).

Un estudio retrospectivo de práctica clínica analizó los embarazos de mujeres expuestas a diferentes anti-TNF alfa (Infliximab, etanercept, adalimumab o certolizumab). Se diferenciaron dos grupos: 14 embarazos en el grupo 1 (con exposición a anti-TNF alfa sólo en el primer trimestre) y 32 embarazos en el grupo 2 (con exposición a anti-TNF alfa durante todo el embarazo). En el grupo 1 registraron que un 35.7% de las mujeres presentó un brote de la patología materna durante el embarazo y el 66% un brote de la patología materna durante el puerperio. En cambio en el grupo 2 registraron que un 10.7% presentó un brote de la patología materna durante el embarazo y el 18.7% un brote de la patología materna durante el puerperio. El estudio concluyó que las mujeres que suspendieron el anti-TNF alfa durante el embarazo tuvieron un mayor riesgo de brote durante el embarazo y el puerperio (81).

En mujeres que han estado en tratamiento con terapias biológicas anti-TNF alfa durante todo su embarazo se recomienda no vacunar al RN con vacunas de virus vivos atenuados durante los primeros seis meses de vida (82). En el calendario vacunal actual de la Junta de Andalucía no aparece reglamentadamente ninguna vacuna de virus vivos atenuados durante los seis primeros meses de vida del RN. La única vacuna de virus vivos atenuados que se recomienda administrar antes de los seis primeros meses de vida del RN es la vacuna del rotavirus y es una vacuna voluntaria no financiada. Tabla 5.



<b>Tabla 5. Vacunación de RN expuestos a terapia biológica anti-TNF alfa durante el embarazo</b>	
<b>VACUNAS PERMITIDAS ANTES DE LOS 6 MESES DE VIDA DEL RN: VACUNAS VIRUS MUERTOS, INACTIVOS.</b>	<b>VACUNAS NO PERMITIDAS ANTES DE LOS 6 MESES DE VIDA DEL RN: VACUNAS VIRUS VIVOS, ATENUADOS</b>
Haemophilus influenzae	Rotavirus
Neumococo	Triple vírica (Sarampión, paperas, rubéola)
Meningococo C	Varicela- Zóster
Virus de la hepatitis B	
dTpa (Difteria, tétanos, tosferina)	
Poliovirus	

*Tabla 5. Recién nacidos (RN) y terapia biológica anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa).*

Un estudio retrospectivo de 2018 evaluó la eficacia del tacrolimus en los resultados del embarazo de mujeres con LES. Se registraron 54 embarazos de 40 mujeres con LES y se administró tacrolimus en 15 de los 54 (27.8%) embarazos. Se registró que los 15 embarazos que recibieron tratamiento con tacrolimus recibieron una dosis significativamente más alta de corticoides y presentaron hipocomplementemia, antecedentes de NL y SAF secundario. En cambio, el CIR y la prematuridad no aumentaron en los 15 embarazos que recibieron tacrolimus. Tras el análisis se evidenció que el grupo tratado con tacrolimus no mostró diferencias significativas en los riesgos que contribuyen a los resultados gestacionales adversos en comparación con el grupo sin tacrolimus, lo que sugiere que el tratamiento con tacrolimus corrigió varios factores de riesgo durante los embarazos de LES (83).

Entre el 10 y el 15% de las mujeres con SAF y TH experimentan pérdidas de embarazo a pesar del tratamiento estándar con HBPM y AAS (43, 84). Diversos estudios identifican la trombosis como el mecanismo patogénico clásico de la morbi-mortalidad durante el embarazo (85), aunque nuevos estudios relacionan bajos niveles de complemento con el mal resultado obstétrico (86, 87). En las mujeres que presenten abortos de repetición, a pesar del tratamiento estándar, se recomienda el inicio de tratamiento con IgIV a dosis de 0.4 ml/kg en el día 0, 24 horas después y posteriormente cada 3 semanas hasta finalizar el embarazo para lograr resultados gestacionales exitosos (79, 88).

Con los AINEs hay que tener precaución en el primer trimestre de gestación y se recomiendan suspender en la semana 32 de gestación para que se produzca adecuadamente el cierre completo del ductus arterioso (89). Los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 deben evitarse durante el embarazo porque los datos son limitados (23, 90).

### 1.4.3. Fármacos contraindicados y con datos insuficientes.

Los fármacos contraindicados durante el embarazo son metotrexato (MTX), leflunomida, micofenolato y ciclofosfamida. Además los anticoagulantes orales antivitaminas K (AVK) también están contraindicados porque cruzan la placenta y pueden alcanzar concentraciones en plasma fetal similares a las concentraciones maternas. Por lo tanto, en una mujer con SAF trombótico o TH en tratamiento con AVK una vez confirmado el embarazo se sustituiría el AVK por la HBPM a dosis terapéuticas durante el primer trimestre de gestación (79).

Los fármacos con datos insuficientes son la terapia biológica no anti-TNF alfa (91).

Por estos motivos, es fundamental la planificación preconcepcional para sustituir los fármacos con potencial teratogénico por fármacos seguros durante el embarazo. El MTX es el fármaco antirreumático más ampliamente utilizado para tratar las ERAS. Un estudio prospectivo demostró que la administración de MTX en el primer trimestre del embarazo aumenta significativamente la tasa de abortos espontáneos. En 188 embarazos expuestos a MTX en el primer trimestre la tasa de abortos espontáneos fue del 42.5% frente a la tasa de abortos espontáneos del 14.4% registrada en 136 embarazos en los cuales se suspendió el MTX en las 10 semanas previas a la concepción (92).

### 1.4.4. Fármacos fuera de ficha técnica o en investigación.

Existen tratamientos utilizados en casos más graves y refractarios al tratamiento convencional. Estos tratamientos son la pravastatina y la plasmaféresis.

La pravastatina es una estatina que podría estar implicada en la prevención del desarrollo de preeclampsia en el SAF. Un estudio prospectivo de 11 mujeres estudió el beneficio de la triple terapia con HBPM, AAS y pravastatina en mujeres con SAF obstétrico. La conclusión del estudio fue que la triple terapia aumentó los niveles de óxido nítrico, mejorando la hemodinámica placentaria y los resultados materno-fetales en mujeres con SAF obstétrico (93).

La plasmaféresis o recambio plasmático terapéutico es una técnica de depuración sanguínea extracorpórea cuyo objetivo es disminuir la tasa de inmunocomplejos circulantes u otros componentes del plasma que intervienen en una respuesta inmune patológica. En la literatura científica se ha recomendado el uso de la plasmaféresis en mujeres con SAF que presentan resultados gestacionales adversos a pesar del tratamiento convencional con HBPM, AAS e incluso con IgIV (94).

<b>Tabla 6. Fármacos permitidos durante el embarazo de mujeres con ERAS y TH</b>				
	<b>PERI- CONCEPCIÓN</b>	<b>PRIMER TRIMESTRE</b>	<b>SEGUNDO/ TERCER TRIMESTRE</b>	<b>LACTANCIA</b>
<b>CE DOSIS BAJAS</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>AINES</b>	Sí	Sí	Segundo sí, tercer no	Sí
<b>AAS DOSIS BAJAS</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>HBPM</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>HCQ</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>METOTREXATO</b>	Suspender 3 meses	No	No	No datos
<b>SULFASALACINA</b>	Sí	Sí	Sí	Sí <sup>a</sup>
<b>LEFLUNOMIDA</b>	No	No	No	No datos
<b>AZATIOPRINA</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>TACROLIMUS</b>	Sí	Sí <sup>b</sup>	Sí <sup>b</sup>	Sí <sup>c</sup>
<b>CICLOFOSFAMIDA</b>	No	No <sup>d</sup>	No <sup>d</sup>	No
<b>MICOFENOLATO</b>	Suspender 6 semanas	No	No	No
<b>IGIV</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>CERTOLIZUMAB</b>	Sí	Sí	Sí <sup>c</sup>	Sí <sup>c</sup>
<b>ETANERCEPT</b>	Sí	Sí	Segundo sí, tercer no	Sí <sup>c</sup>
<b>ADALIMUMAB</b>	Sí	Sí	Segundo sí, tercer no	Sí <sup>c</sup>
<b>INFLIXIMAB</b>	Sí	Sí	Suspender semana 16	Sí <sup>c</sup>
<b>GOLIMUMAB</b>	No datos	No datos	No datos	No datos
<b>RITUXIMAB</b>	Suspender 6 meses	No <sup>e</sup>	No	No datos
<b>TOCILIZUMAB</b>	Suspender 3 meses	No <sup>e</sup>	No	No datos
<b>ANAKINRA</b>	No	No <sup>e</sup>	No	No datos
<b>ABATACEPT</b>	No	No <sup>e</sup>	No	No datos
<b>BELIMUMAB</b>	No	No <sup>e</sup>	No	No datos
<b>AVK</b>	No	No <sup>e</sup>	No	Sí

**Tabla 6.** Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilias hereditarias (TH), corticoides (CE), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico (AAS), heparina bajo peso molecular (HBPM), hidroxicloroquina (HCQ), inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y anticoagulantes orales antivitamina K (AVK).

A. Sólo a recién nacidos sanos a término. Evitar en los bebés prematuros.

B. Supervisión sugerida de la presión arterial materna, la función renal, la glucemia y los niveles de fármaco.

C. Los datos son limitados.

D. Sólo considerar en enfermedades maternas graves o que pongan en peligro la vida de los órganos.

E. La exposición no intencionada en el primer trimestre es poco probable que sea dañina.

#### 1.4.5. Tratamiento farmacológico en mujeres con AAF positivos

Tal y como hemos comentado anteriormente, las mujeres con AAF positivos se pueden clasificar en tres grupos principalmente: portadoras de AAF asintomáticas sin antecedentes clínicos, SAF obstétrico y SAF trombótico. Por lo que el tratamiento en las mujeres con AAF positivos durante el embarazo tiene que ser individualizado. En la tabla 7 se resume el tratamiento que podría estar indicado en cada uno de los grupos anteriormente descritos (95, 96).

<b>Tabla 7. Tratamiento farmacológico en mujeres embarazadas en función de los AAF y los criterios clínicos</b>	
<b>SITUACIONES CLÍNICAS</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
AAF positivos sin criterios clínicos en portadoras de bajo riesgo	No tratamiento AAS
AAF positivos sin criterios clínicos en portadoras de alto riesgo (edad materna avanzada, triple positividad, positividad del AL, comorbilidad, antecedentes de preeclampsia)	AAS AAS + HPBM profiláctica
AAF positivos en mujeres con LES	AAS + HCQ AAS + HPBM profiláctica + HCQ
SAF obstétrico	AAS + HPBM profiláctica
SAF con trombosis previa	Sustituir AVK por HBPM terapéutica si test de embarazo positivo
SAF con trombosis previa + complicaciones obstétricas previas.	Sustituir AVK por HBPM terapéutica si test de embarazo positivo + AAS

*Tabla 7. Anticuerpos antifosfolípidos (AAF), ácido acetilsalicílico (AAS), anticoagulante lúpico (AL), heparina bajo peso molecular (HPBM), lupus eritematoso sistémico (LES), hidroxicloroquina (HCQ) y anticoagulantes orales antivitamina K (AVK)*

#### 1.4.6. Parto

El diagnóstico de ERAS o de TH no es una contraindicación para el parto por vía vaginal, de hecho es la vía de parto más apropiada. La elección de cesárea dependerá de las indicaciones obstétricas por emergencias obstétricas o antecedentes de cesárea (97). Hay que tener en cuenta que el riesgo de trombosis en mujeres con SAF y TH se duplica con la cesárea en comparación con el parto vaginal. En caso de sangrado vaginal o inicio de dinámica uterina en las mujeres que reciben tratamiento con HBPM, tanto a dosis profilácticas como terapéuticas, no se debería administrar la siguiente dosis y deberían acudir a urgencias (96).

La planificación del embarazo y el manejo en las CM son fundamentales para una buena finalización del embarazo sin complicaciones.

## 1.5. CONSULTA MULTIDISCIPLINAR

No obstante, a pesar de todo lo expuesto anteriormente, en la práctica clínica habitual existe una gran variabilidad en el manejo de la fertilidad, el embarazo y la lactancia en las mujeres diagnosticadas de ERAS y TH, en parte porque hay poca información acerca del enfoque más adecuado (29).

El seguimiento de las mujeres embarazadas con ERAS o TH en una CM permite la aplicación de un protocolo de seguimiento y tratamiento individualizado con el objetivo de mejorar el pronóstico materno y fetal (98, 99). Los equipos multidisciplinarios pueden estar integrados por reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos.

Las ventajas de las CM son (100-102):

- **Asesoramiento preconcepcional.** Las mujeres deberían conocer los tratamientos que se pueden utilizar durante su embarazo e incluso consensuar la actitud a seguir en caso de brotes o complicaciones graves que puedan poner en riesgo su vida o causar la pérdida fetal.
- **Planificación del embarazo.** Recomendar la concepción tras un período, de al menos seis meses de duración, en el que la mujer se encuentre en remisión clínica o baja actividad de la enfermedad con fármacos compatibles con el embarazo.
- **Estratificación del riesgo obstétrico.** Identificación de subgrupos de mujeres embarazadas que requieran mayor vigilancia por presentar factores de riesgo obstétrico claramente identificables y tratables. Tabla 8.
- **Evaluación farmacológica individual.** Sustituir los fármacos contraindicados o con datos insuficientes por fármacos de bajo riesgo para el feto. Es decir, utilizar fármacos seguros los seis meses antes de la concepción y durante el embarazo para el control de los síntomas, para reducir la morbi-mortalidad materno-fetal y para tratar los brotes durante el embarazo. Así como los cambios de tratamiento a realizar en caso de embarazo no deseado y/o no planificado.
- **Control prenatal especializado.** Cuya finalidad es prevenir, diagnosticar y/o tratar las complicaciones fetales y neonatales.

Se recomienda ajustar las revisiones en las CM al protocolo hospitalario de embarazadas con ERAS y TH. Realizando al menos una visita preconcepcional y posteriormente, durante todo el embarazo, visitas periódicas cada cuatro o seis semanas adaptando su frecuencia a la edad gestacional y a la evolución del embarazo. Así como ajustando las visitas con los diferentes especialistas implicados en las CM (reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos) en función de la patología materna y la evolución de la gestación.

En cada visita médica en la CM se recomienda:

- La toma de la tensión arterial para identificar precozmente el desarrollo de HTA, preeclampsia u otras patologías que eleven la tensión arterial.
- Realizar exploraciones clínicas periódicas para el despistaje de brotes de la patología materna o de complicaciones maternas.
- Realizar analíticas con hemograma, función hepatorrenal, reactantes de fase aguda, marcadores serológicos de actividad de la enfermedad materna, sedimento urinario y orina de 24 horas con una periodicidad mensual o trimestral en función de la patología materna.

- Realizar un control ecográfico obstétrico incluyendo el cribado del primer trimestre, el estudio morfológico de la semana 20 de gestación y los controles mensuales posteriores, aumentando la frecuencia de ecografías a partir de la semana 36 de gestación o ante la aparición de complicaciones maternas o fetales.

<b>Tabla 8. Estratificación del riesgo obstétrico en mujeres embarazadas con ERAS y TH</b>		
<b>RIESGO OBSTÉTRICO BAJO</b>	<b>RIESGO OBSTÉTRICO MODERADO</b>	<b>RIESGO OBSTÉTRICO ALTO</b>
Edad < 35 años	Edad $\geq$ 35 años y < 39 años	Edad $\geq$ 40 años
Embarazo único	Embarazo gemelar	Embarazo gemelar o múltiple
Enfermedad en remisión o estable los 6 meses anteriores a la concepción	Enfermedad en baja actividad los 6 meses anteriores a la gestación	Enfermedad activa los 6 meses anteriores a la gestación o afectación orgánica
Fármacos seguros o relativamente seguros los 6 meses anteriores a la concepción	Fármacos seguros o relativamente seguros los 6 meses anteriores a la concepción. Pero estilo de vida poco saludable	Fármacos contraindicados o con datos insuficientes los 6 meses anteriores a la concepción
No presencia de comorbilidades (HTA, NL, SAF secundario, TH)	Presencia de comorbilidades (HTA, NL, SAF secundario, TH)	Presencia de comorbilidades (HTA, NL, SAF secundario, TH)
Anticuerpos negativos: AAF, anti-Ro/SSA o anti-La/SSB	Anticuerpos positivos: AAF, anti-Ro/SSA o anti-La/SSB	Anticuerpos positivos: AAF, anti-Ro/SSA o anti-La/SSB. Triple positividad de AAF o positividad del AL
No resultados gestacionales adversos previos (abortos o muertes fetales)	Un episodio de resultado gestacional adverso previo (abortos o muertes fetales)	Varios episodios de resultados gestacionales adversos previos (abortos o muertes fetales)
No cesáreas previas	Cesárea previa	Cesárea previa
No complicaciones maternas en embarazos previos (preeclampsia, brote de la patología materna, episodios de TVP)	Alguna complicación materna aislada en embarazos previos (preeclampsia, brote de la patología materna, episodios de TVP)	Graves complicaciones maternas en embarazos previos (preeclampsia, brote de la patología materna, episodios de TVP)
No complicaciones neonatales en embarazos previos (CIR, BCC, lupus neonatal, prematuridad)	Alguna complicación neonatal aislada en embarazos previos (CIR, BCC, lupus neonatal, prematuridad)	Graves complicaciones neonatales en embarazos previos (CIR, BCC, lupus neonatal, prematuridad)

**Tabla 8.** Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilia hereditaria (TH), hipertensión arterial (HTA), nefritis lúpica (NL), síndrome antifosfolípido (SAF), anticuerpos antifosfolípidos (AAF), anticoagulante lúpico (AL), trombosis venosa profunda (TVP), crecimiento intrauterino retardado (CIR) y bloqueo cardíaco congénito fetal (BCC).

En conclusión, es necesario tener en cuenta el efecto del embarazo en la patología materna, el impacto de la actividad de la enfermedad materna en el feto y la seguridad farmacológica durante el embarazo (58, 96). Las condiciones ideales para una gestación exitosa son concebir en un período de remisión o mínima actividad de la enfermedad y con medicación compatible con el embarazo (103). Por ello, las CM son la mejor herramienta para controlar rigurosamente el embarazo de las mujeres con ERAS y TH.



## **JUSTIFICACIÓN**

Durante años los embarazos de las mujeres diagnosticadas de ERAS y TH han estado contraindicados o desaconsejados debido al alto riesgo materno y fetal que asociaban. Los malos resultados obstétricos en este perfil de mujeres han hecho que cada vez más especialistas implicados profundicemos en el manejo de estos embarazos. No obstante, debido a que la prevalencia de estas ERAS y TH es baja (oscilando entre 40-91 por 100.0000 habitantes según las diferentes patologías) aún hoy en día se desconocen en su totalidad el manejo y el tratamiento adecuados.

Diversos estudios internacionales y nacionales han demostrado el riesgo obstétrico de las embarazadas con ERAS y TH, así como la mejora de los resultados obstétricos tras la atención especializada multidisciplinar y el tratamiento individualizado. Sin embargo, tanto a nivel internacional como nacional, existe una escasez de datos sobre los resultados obstétricos en este perfil de mujeres tras el seguimiento en una CM integrada por reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos. Así como una escasez de estudios de práctica clínica que engloben diversas ERAS y TH como en el estudio que aquí se presenta. En concreto en nuestra área de población hay una ausencia de estudios sobre este tema.

Por estos motivos, la justificación de este estudio es dar a conocer nuestra experiencia sobre el manejo de los embarazos de mujeres con ERAS y TH atendidas en una CM. Los resultados gestacionales exitosos con RN vivos, los resultados gestacionales adversos (abortos o muertes fetales), el tratamiento recibido durante los embarazos, así como las complicaciones maternas y neonatales fueron las principales medidas del presente estudio. Por ello, los resultados derivados de esta investigación tendrán una importante aplicabilidad en la práctica clínica en lo que se refiere a la salud materna y fetal.



## **CAPÍTULO II: OBJETIVOS**



## **2. OBJETIVOS**

Las premisas anteriormente descritas en la introducción sugieren que los embarazos de mujeres diagnosticadas de ERAS y TH son de alto riesgo obstétrico.

Planteamos la siguiente hipótesis de trabajo: la atención en la CM mejora los resultados obstétricos de las mujeres embarazadas diagnosticadas de ERAS y TH. De tal manera que disminuyen los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales) y aumentan los resultados gestacionales exitosos (RN vivos). Así como disminuyen las complicaciones neonatales (CIR, prematuridad, lupus neonatal y BCC) y maternas (preeclampsia, brote articular, reactivación de la NL y episodios de TVP). Esta mejora de los resultados obstétricos, de las mujeres embarazadas con ERAS y TH, está en probable relación con la aplicación de un seguimiento especializado multidisciplinar y un tratamiento individualizado durante la atención en la CM.

### **2.1.OBJETIVO PRINCIPAL**

Para intentar probar esta hipótesis, el objetivo principal de esta tesis consiste en describir los episodios de gestación atendidos en una CM de mujeres embarazadas con ERAS y TH primarias. Considerando cuatro grupos de patologías maternas dentro de las ERAS: LES, SAF, otras ERAS (englobando a SS, EITC y EspA) y AR.

### **2.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Los objetivos secundarios se dividen en cuatro grupos. El primer grupo considera los objetivos secundarios del total de mujeres de la cohorte ( $n = 143$ ). El segundo grupo considera los objetivos secundarios del total de episodios de gestación registrados durante la CM ( $n = 198$ ). El tercer grupo considera los objetivos secundarios específicos de cada grupo de patología materna. Y el cuarto grupo considera los objetivos secundarios de las patologías maternas con características especiales.

#### **2.2.1.Objetivos secundarios del total de mujeres (n=143)**

- Comparar los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales) durante la atención estándar previa a la CM con los resultados gestacionales adversos registrados durante la atención en la CM.

#### **2.2.2.Objetivos secundarios del total de episodios de gestación (n=198)**

- Describir el tratamiento recibido en cada uno de los episodios de gestación: HBPM, AAS, IgIV, fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides.
- En los episodios de gestación exitosos con un RN detallar la duración de la gestación, las características del RN, los datos del parto, las comunicaciones maternas y las complicaciones neonatales.
- Cuantificar el número de complicaciones neonatales: prematuridad, CIR, lupus neonatal y BCC.
- Cuantificar el número de complicaciones maternas: preeclampsia, brote articular, reactivación de la NL y episodios de TVP.



### 2.2.3. Objetivos secundarios específicos de cada grupo de patología materna

- Grupo con LES:
  - Cuantificar los marcadores serológicos propios del LES y detallar las características de las mujeres y de los episodios de gestación.
  - Identificar a las mujeres con NL y detallar las características de las mujeres y de los episodios de gestación.
  - Describir los embarazos gemelares en el grupo con LES: el tratamiento recibido, las características de los RN, los datos del parto, las complicaciones neonatales y las complicaciones maternas.
  - Cuantificar los resultados gestacionales adversos en el grupo con LES durante la atención en la CM.
  
- Grupo con SAF:
  - Describir los episodios de gestación en el total de SAF: tanto el SAF primario como el SAF secundario a LES.
  - Cuantificar los resultados gestacionales adversos durante la atención en la CM en el total de SAF: tanto el SAF primario como en el SAF secundario a LES.
  - Comparar los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales) durante la atención estándar previa a la CM con los resultados gestacionales adversos registrados durante la atención en la CM entre el SAF primario y el SAF secundario a LES.
  - Identificar a las mujeres con doble y triple positividad de AAF y comparar las características de las mujeres y los episodios de gestación atendidos durante la CM en ambos perfiles de AAF.
  
- Grupo con otras ERAS (englobando SS, EITC, EspA):
  - Describir las características de las mujeres diagnosticadas de SS primario y los episodios de gestación atendidos durante la CM.
  - Describir las características de las mujeres diagnosticadas de EITC y los episodios de gestación atendidos durante la CM.
  - Describir las características de la mujer diagnosticada de EspA y el episodio de gestación atendido durante la CM.
  
- Grupo con AR:
  - Describir las características de las mujeres diagnosticadas de AR y los episodios de gestación atendidos durante la CM.
  
- Grupo con TH:
  - Describir las características de las mujeres diagnosticadas de TH primarias y los episodios de gestación atendidos durante la CM.
  - Describir las características basales de las mujeres diagnosticadas de TH asociadas a ERAS y los episodios de gestación atendidos durante la CM.
  - Comparar las características de las mujeres y los episodios de gestación atendidos durante la CM entre las TH primarias y las TH asociadas a ERAS.



- Comparar los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales) durante la atención estándar previa a la CM con los resultados gestacionales adversos registrados durante la atención en la CM entre las TH primarias y las TH asociadas a ERAS.

#### 2.2.4. Objetivos secundarios específicos de patologías maternas con características especiales

- Describir los episodios de gestación de mujeres con positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB:
  - Identificar a las mujeres con positividad para anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.
  - Describir los episodios de gestación de este grupo de mujeres en función de la patología materna y el perfil de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.
  - Cuantificar los casos de lupus neonatal y BCC durante la atención estándar y durante la atención en la CM.
- Describir los episodios de gestación de mujeres diagnosticadas de trombofilias tanto adquiridas (SAF primario y secundario a LES) como hereditarias (TH primarias y asociadas a ERAS):
  - Identificar a las mujeres diagnosticadas de trombofilias adquiridas y hereditarias.
  - Describir y comparar las características basales de las mujeres diagnosticadas de trombofilias adquiridas y hereditarias.
  - Describir y comparar los episodios de gestación de las mujeres diagnosticadas de trombofilias adquiridas y hereditarias.
  - Cuantificar los resultados gestacionales adversos durante la atención estándar y compararlos con los registrados durante la atención en la CM entre las trombofilias adquiridas y hereditarias.
  - Cuantificar los episodios trombóticos durante la atención estándar y compararlos con los registrados durante la atención en la CM entre las trombofilias adquiridas y hereditarias.



### **2.3.PLAN DE TRABAJO Y FORMACIÓN EN EL PROGRAMA DE DOCTORADO**

Para contrastar la hipótesis planteada y cumplir los objetivos expuestos anteriormente planteamos el siguiente plan de trabajo:

- Revisión continuada y actualizada de la literatura especializada.
- Registro correcto de las variables basales y de seguimiento en la base de datos.
- Conversión de los datos registrados en la base de datos a un formato que permita el análisis estadístico con el programa statistical package for the social sciences (SPSS).

Durante el período de tiempo en el cual he pertenecido al Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública he realizado las siguientes actividades formativas:

- Publicación de datos en el Congreso Europeo de la Sociedad Europea de Reumatología en Ámsterdam en el año 2018.
- Publicación de datos en el Congreso Americano de la Sociedad Americana de Reumatología en Chicago en el año 2018.
- Publicación de datos en el Congreso Regional de la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia en Granada el año 2018.
- Publicación de datos en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología en Valencia en el año 2019.
- Publicación de datos en el Congreso Regional de la Sociedad Andaluza de Reumatología en Jaén en el año 2019.
- Participación como ponente en el Congreso Regional de la Sociedad Andaluza de Reumatología en Jaén en el año 2019.
- Pertenencia al grupo de trabajo Afrodita de la Sociedad Española de Reumatología, grupo de trabajo dedicado a las ERAS y el embarazo.
- Publicación de un trabajo científico en un medio de impacto contrastado en la Revista Médica Clínica las Condes en el año 2021.
- Publicación de un trabajo científico en un medio de impacto contrastado en la revista Journal of Clinical Medicine en el año 2021.

### **2.4.MEDIOS Y FINANCIACIÓN**

El desarrollo de este estudio de investigación no presenta ningún conflicto de interés por parte del Doctorando ni tampoco por parte de los Directores de la Tesis Doctoral. El desarrollo de esta tesis se ha podido realizar gracias a la colaboración del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y de la Universidad de Granada junto con el Hospital Universitario de Jaén, la Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO) y la Universidad de Jaén.



# **CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. DISEÑO**

Estudio observacional retrospectivo basado en datos de rutina de práctica clínica registrados en una base de datos de mujeres embarazadas con ERAS y TH primarias atendidas en una CM y seguidas consecutivamente en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada entre enero de 2012 y mayo de 2018. Se registraron todos los episodios de gestación atendidos durante este periodo de tiempo en la CM diferenciando entre episodios de gestación exitosos con RN vivos y episodios de gestación con resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales). Los resultados gestacionales adversos registrados durante la CM se compararon con los resultados gestacionales adversos de estas mismas mujeres registrados en los años anteriores al seguimiento en la CM, cuando recibieron una atención estándar.

La atención en la CM utilizó un circuito de atención preferente entre reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos. Las mujeres embarazadas o con deseo de embarazo eran derivadas a la CM de ERAS y embarazo para un seguimiento conjunto y estrecho por parte de estas especialidades médicas. El tiempo de espera para el acceso era inferior a una semana y a partir de entonces las mujeres eran examinadas cada 4 o 6 semanas durante todo el embarazo por los Servicios de Reumatología y Obstetricia (si la mujer estaba diagnosticada de ERAS) o por los Servicios de Reumatología, Obstetricia y Hematología (si la mujer estaba diagnosticada de trombofilia hereditaria o adquirida). Con la colaboración multidisciplinar de internistas, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos en función de la patología materna o de las complicaciones maternas y fetales que se pudiesen desarrollar a lo largo de la evolución de los episodios de gestación atendidos en la CM.

Por el contrario, en la atención estándar no existía una colaboración organizada entre reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos. Cada mujer era seguida de forma independiente por cada especialidad, sin un circuito específico de atención preferente. En reumatología, las mujeres embarazadas eran examinadas con la misma frecuencia que las no embarazadas, cada 4 o 6 meses, por lo que no eran objeto de un seguimiento estrecho.

En total se registraron y analizaron datos de 198 episodios de gestación pertenecientes a 143 mujeres. Concretamente 157 episodios de gestación de 112 mujeres con ERAS y 41 episodios de gestación de 31 mujeres con TH primarias.

Las mujeres estaban diagnosticadas de ERAS acorde a los criterios validados para cada patología, según se describe seguidamente:

- El diagnóstico de LES se consideró si presentaban  $\geq 4$  criterios según el grupo del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) incluyendo al menos un criterio clínico y un criterio inmunológico (104).
- El diagnóstico de AR se realizó según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) y los criterios EULAR 2010 (105).
- La mujer con EspA estaba diagnosticada en base a los criterios de la Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) (13).

- Las mujeres con SS fueron diagnosticadas según los nuevos criterios de clasificación EULAR/ACR de 2016 (106).
- Se consideró el diagnóstico de EITC en aquellas mujeres con clínica sugerente de ERAS pero sin cumplir los criterios de clasificación (14).
- Las mujeres con SAF fueron diagnosticadas según los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia en la reunión celebrada en Sydney en el año 2006, requiriendo para su diagnóstico al menos 1 criterio clínico junto con al menos 1 de laboratorio (107).

El diagnóstico de TH se basó en estudios de coagulación especial determinando las alteraciones de las diferentes mutaciones de genes relacionados: alteraciones del gen de la MTHFR, del factor XII, del gen de la protrombina, del factor V de Leiden y deficiencias de la proteína S. (4)

### **3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO**

Todas las mujeres incluidas en el estudio fueron atendidas en la CM de reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos durante el período de tiempo entre enero de 2012 y mayo de 2018. Los criterios de inclusión y exclusión para ser integradas en este estudio se exponen a continuación:

#### **3.2.1. Criterios de inclusión**

- Mujeres embarazadas con diagnóstico de ERAS y/o TH primarias.
- ERAS incluidas: LES, SAF, SS, EITC, AR y EspA.
- TH incluidas: alteraciones del gen de la MTHFR, del factor XII, del gen de la protrombina, del factor V de Leiden y deficiencias de la proteína S.
- Edad entre 18 y 45 años.
- Estabilidad clínica de la enfermedad durante los seis meses anteriores a la concepción con fármacos seguros durante el embarazo.
- Registro previo de los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales), de los casos de lupus neonatal o BCC y de los episodios de TVP durante la atención estándar antes de la atención en la CM.

#### **3.2.2. Criterios de exclusión**

- Embarazo con seguimiento no completo durante los nueve meses de gestación en la CM.
- Datos perdidos sobre los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales), los casos de lupus neonatal o BCC y los episodios de TVP durante la atención estándar previa al seguimiento en la CM.
- Datos perdidos sobre el desenlace del episodio de gestación atendido en la CM: aborto, muerte fetal o RN vivo.
- Patologías maternas excluyentes: hipertensión arterial pulmonar (presión arterial pulmonar > 25 mmHg o sintomática), insuficiencia renal crónica (creatinina > 2.8 mg/dl) y/o diabetes mellitus.

### 3.3.DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Los datos se obtuvieron a partir de la historia clínica de cada mujer. Se recogieron datos de variables demográficas y clínicas basales, datos de la atención estándar previa recibida y datos del seguimiento en la CM.

#### 3.3.1. VARIABLES BASALES Y VARIABLES DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR PREVIA A LA CM

Se realizó un registro para estratificar el riesgo materno y la probabilidad de resultado gestacional adverso en la primera visita a la CM, por lo que se registraron las siguientes variables:

- Edad de la mujer en el primer embarazo.
- Patología ERAS de la mujer. Considerando: LES, SAF, AR, SS, EITC y EspA.
- Tipo de TH de la mujer. Considerando: alteraciones del gen de la MTHFR, del factor XII, del gen de la protrombina, del factor V de Leiden y deficiencias de la proteína S.
- Comorbilidad asociada a la patología ERAS de la mujer. Considerando: NL, SAF secundario, SS secundario y/o TH asociada a ERAS.
- Anticuerpos AAF:
  - La determinación de los AAF fue positiva cuando el AL estaba presente en el plasma en dos o más ocasiones con un intervalo de al menos 12 semanas, detectado según las directrices de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Y cuando el aCL y el anti- $\beta$ 2GPI con isotipos IgG y/o IgM estaban presentes en suero o plasma en dos o más ocasiones, con un intervalo de al menos 12 semanas, medidos por un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) estandarizado (107).
  - Se diferenciaron los diferentes tipos de AAF y su titulación. Atendiendo a los tipos: AL, aCL isotipo IgG, aCL isotipo IgM, anti- $\beta$ 2GPI isotipo IgG y anti- $\beta$ 2GPI isotipo IgM. Según la titulación, se consideró titulación baja entre 20-39 y media-elevada  $\geq 40$ .
  - Se identificaron a las mujeres con doble y triple positividad de AAF en función de si presentaban dos o tres AAF positivos a la vez respectivamente: AL, aCL (isotipo IgG o IgM) y/o anti- $\beta$ 2GPI (isotipo IgG o IgM).
- Positividad para el anticuerpo anti-Ro/SSA, diferenciando los subtipos anti-Ro/SSA 52Kd y anti-Ro/SSA 60Kd, y para el anticuerpo anti-La/SSB.
- Resultados gestacionales adversos durante la atención estándar (previos a la CM). Registrando si habían presentado algún aborto y/o muerte fetal y cuantificando el número de ellos. Considerando el aborto antes de la semana 24 de gestación y la muerte fetal a partir de la semana 24 de gestación o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gramos si se desconoce la edad gestacional. Sin poder explicar ambas pérdidas fetales por anomalías cromosómicas, malformaciones anatómicas o infecciones congénitas.
- Lupus neonatal en el RN y/o BCC durante la atención estándar (previos a la CM). Lupus neonatal (alteraciones analíticas y/o lesiones cutáneas) evaluado por el pediatra o neonatólogo referente de cada RN durante los primeros seis meses de nacimiento y/o BCC registrado mediante ecocardiogramas fetales en la consulta especializada de cardiología fetal.



- Episodios trombóticos durante la atención estándar (previos a la CM). Registrando si habían presentado algún episodio de TVP durante el embarazo o el puerperio (coágulo sanguíneo que se forma en una vena profunda en el cuerpo).

### 3.3.2. Variables de seguimiento durante la atención en la CM

Se consideró episodio de gestación a cada embarazo registrado durante la CM. Si una misma mujer tuvo un embarazo gemelar o varios embarazos durante el seguimiento en la CM se consideraron episodios de gestación diferentes. Para cada episodio de gestación que fue atendido en la CM se registraron las siguientes variables:

- Edad de la mujer al inicio de la gestación.
- En los episodios de gestación de mujeres diagnosticadas de LES durante la CM se registraron:
  - Los niveles de los marcadores serológicos:
    - Anticuerpos anti-dsADN: considerando niveles altos  $> 15$  UI/ml.
    - C3: considerando niveles bajos  $< 75$  mg/dl.
    - C4: considerando niveles bajos  $< 10$  mg/dl.
  - Las características de los episodios de gestación de las mujeres con NL.
- Tratamiento específico recibido durante el episodio de gestación y dosis. Se registró el uso de los siguientes fármacos durante la CM:
  - HBPM.
  - AAS.
  - HCQ.
  - AZA.
  - Terapia biológica anti-TNF alfa. Incluyendo certolizumab y etanercept.
  - Corticoides orales.
  - IgIV.
  - Tacrolimus.
- Tratamiento específico recibido en el puerperio y dosis.
  - HBPM.
- Resultado gestacional durante la CM. Valorando si se produjo:
  - Resultado gestacional adverso con una pérdida fetal. Atendiendo a las semanas de gestación se clasificó en aborto (antes de la semana 24 de gestación) o muerte fetal (a partir de la semana 24 de gestación o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gramos). Sin poder explicar ambas pérdidas fetales por anomalías cromosómicas, malformaciones anatómicas o infecciones congénitas.
  - Resultado gestacional exitoso con un RN vivo.

Los resultados gestacionales adversos previos a la CM (durante la atención estándar) se compararon con los resultados gestacionales adversos durante la atención en la CM de las mismas mujeres.



En los episodios de gestación con un resultado gestacional exitoso finalizando con un RN vivo durante la atención en la CM. Se registraron:

- Duración del episodio de gestación en semanas de gestación.
- La vía del parto durante la CM. Considerando:
  - Parto eutócico (parto que se desarrolla con total normalidad, por las vías naturales y sin exigir intervención instrumental).
  - Instrumental (parto que en el momento del expulsivo requiere de la utilización de un instrumento, ya sea ventosa, espátula o fórceps).
  - Cesárea (operación quirúrgica que consiste en extraer el feto del vientre de la madre mediante una incisión en la pared abdominal y uterina y evitar el parto).
- Datos y complicaciones neonatales durante la CM:
  - Peso en gramos del RN.
  - Sexo del RN (femenino o masculino).
  - Prematuridad. Considerando un parto prematuro como cualquier RN vivo antes de las 37 semanas de gestación.
  - CIR. Considerando a los RN que pesaron por debajo del percentil 10 para la edad gestacional al momento del parto.
  - Lupus neonatal (alteraciones analíticas y/o lesiones cutáneas) evaluado por el pediatra o neonatólogo referente de cada RN durante los primeros seis meses de nacimiento y/o BCC registrado mediante ecocardiograma fetal en la consulta especializada de cardiología fetal.
- Complicaciones maternas durante la CM:
  - Episodio de TVP (coágulo sanguíneo que se forma en una vena profunda en el cuerpo) durante el episodio de gestación o en el puerperio.
  - Preeclampsia (proteinuria patológica  $> 300$  mg/24h a partir de la semana 20 de gestación, acompañada de HTA, signos clínicos y analíticos de daño orgánico).
  - Brote de la patología materna. Considerando:
    - Brote articular (dolor o tumefacción de una o más articulaciones periféricas necesitando dosis de corticoides orales para la remisión).
    - Reactivación de la NL (proteinuria patológica  $> 300$  mg/24h en cualquier semana de gestación, alteraciones del sedimento de orina y/o de los marcadores serológicos).

### 3.4. PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE DATOS

Se reclutaron a todas las mujeres atendidas en la CM desde enero de 2012 hasta mayo de 2018 según los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Todas las mujeres de la cohorte habían recibido atención estándar antes de la CM.

La investigadora principal revisó en primer lugar los informes clínicos, por especialidades médicas, de la atención estándar previa recibida para registrar los resultados gestacionales adversos, los casos de lupus neonatal o BCC y los episodios de TVP previos a la CM. Y a continuación revisó los informes clínicos de cada episodio de gestación atendido en la CM y generados durante el período de reclutamiento.

En una base de datos se registraron todas las variables basales de cada mujer y de la atención estándar previa recibida, así como las variables de seguimiento de cada episodio de gestación seguido en la CM. Si la mujer tuvo más de un episodio de gestación o un embarazo gemelar durante la CM se especificaron y se consideraron registros independientes.

### 3.5. TAMAÑO MUESTRAL

Debido a las características del estudio no se realizó una estimación de tamaño muestral “a priori” y se fueron incluyendo casos consecutivamente durante todo el periodo de estudio. Para valorar la precisión de los resultados y la potencia estadística del estudio, se realizó una estimación “a posteriori” considerando el tamaño de la muestra los 198 episodios de gestación.

Al realizar la estimación de precisión para cada variable de desenlace obtuvimos:

- El 60.8% de las mujeres habían presentado abortos previos, al realizar la estimación de la precisión para comparar proporciones con un tamaño de la muestra de 198, obtuvimos una estimación de precisión de  $\pm 6.82\%$ .
- El 4.2% de las mujeres habían presentado muertes fetales previas, al realizar la estimación de la precisión para comparar proporciones con un tamaño de la muestra de 198, obtuvimos una estimación de precisión de  $\pm 2.79\%$

Al realizar la estimación de la potencia, con una muestra de 198 casos, para detectar una diferencia de proporciones entre el 60.8% de mujeres con abortos previos frente al 3.4% de mujeres con abortos durante la CM la potencia es  $> 99.99\%$ . El programa estadístico que se utilizó fue Epidat 4.1.

### 3.6. ANÁLISIS DE DATOS

#### 3.6.1. Metodología

El primer paso del análisis fue configurar la base de datos con el fin de disponer de un sistema manejable para poder realizar el análisis estadístico. El segundo paso fue realizar una revisión de los datos para eliminar ciertas inconsistencias existentes, así como para recodificar las variables cualitativas otorgándoles un valor numérico para facilitar el análisis estadístico y calcular las variables que se definen en base a otra información del fichero.

#### 3.6.2. Pruebas estadísticas

Se realizó el análisis descriptivo de las variables basales y las variables registradas durante la atención estándar (previa a la CM) por mujeres,  $n = 143$ . El análisis descriptivo de las variables de seguimiento registradas durante la atención en la CM se realizó por episodios de gestación,  $n = 198$ .

En primer lugar, se realizó el análisis descriptivo tanto en el total de mujeres como en el total de episodios de gestación. En segundo lugar, se dividió la muestra para el análisis por grupos de patologías ERAS (LES, SAF, otras ERAS y AR) y TH primarias tanto para las mujeres como para los episodios de gestación.

Las variables cualitativas se describieron mediante la frecuencia y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron según la media y su desviación estándar (DE).

Para estudiar las diferencias en las características de las mujeres, así como las diferencias en los tratamientos recibidos y las características de los episodios de gestación, según las patologías, se usaron el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, el test t-Student, test ANOVA y sus análogos no paramétricos, U de Mann-Whitney y el test Kruskal-Wallis; con las correspondientes comparaciones múltiples. El estudio de normalidad de las variables numéricas se llevó a cabo a través del test de Shapiro-Wilk. Se realizó la prueba paramétrica chi-cuadrado para analizar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de parto según la patología materna.

Para comparar los resultados gestacionales adversos durante la atención estándar y durante la CM se utilizaron el test de McNemar y el test de Wilcoxon. Para estimar el tamaño de efecto en las diferencias en los resultados gestacionales adversos y los episodios de TVP durante la atención estándar previa y durante la atención en la CM se calcularon la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario de mujeres a tratar (NNT), con sus correspondientes IC al 95%.

Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo el  $p_{\text{valor}} < 0.05$ . Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los programas IBM SPSS V21 y R versión 4.0.3.



### 3.7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo según la Ley 14/2007 del 3 de julio de Investigaciones Biomédicas, así como siguiendo los preceptos incluidos en el Informe Belmont y la Declaración de Helsinki (actualizada en la Asamblea de Brasil en 2013) para la investigación biomédica. También se tuvo en consideración la Ley de Autonomía del paciente 41/2002. El tratamiento de los datos de carácter personal de las mujeres que participaron en el estudio se ajustaron a lo establecido en el Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos y a la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Se aseguró el anonimato de las mujeres y la confidencialidad de los datos, los cuales no estuvieron accesibles a personas ajenas al estudio; para ello se disociaron los datos clínicos de los datos personales sensibles para su adecuada protección durante el análisis de los casos. El presente estudio obtuvo un dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Granada previamente a su inicio. Al tratarse de datos retrospectivos anonimizados no se pidió consentimiento informado previo y esto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Granada.



## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

## **4. RESULTADOS**

Registramos un total de 198 episodios de gestación pertenecientes a 143 mujeres embarazadas diagnosticadas de ERAS o TH primarias atendidas en la CM. Exactamente se registraron 157 episodios de gestación de 112 mujeres con ERAS y 41 episodios de gestación de 31 mujeres con TH primarias.

La cohorte comprendía 4 grupos de patologías ERAS y 1 grupo de TH primarias. Dentro de las ERAS: 49 (34.3%) mujeres estaban diagnosticadas de LES, 40 (28%) mujeres de SAF primario, 17 (11.8%) mujeres de otras ERAS (9 con SS, 7 con EITC y 1 con EspA) y 6 (4.2%) mujeres de AR. El grupo con TH primarias estaba formado por 31 (21.7%) mujeres.

### **4.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS 143 MUJERES EMBARAZADAS**

La edad media materna del primer embarazo atendido en la CM fue de 33.6 (DE 5.4) años, siendo el 44.8% de las mujeres mayores de 35 años. Los datos divididos por patologías se presentan en la tabla 9. Las comparaciones de la distribución de la edad media en el primer embarazo según las patologías maternas fueron estadísticamente significativas ( $p_{\text{valor}} = 0.014$ ). Sin embargo, las comparaciones múltiples no presentaron potencia suficiente para detectar entre qué grupos de patologías maternas había diferencias (Tabla 10). Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad mayor de 35 años entre los diferentes grupos de patologías ( $p_{\text{valor}} = 0.015$ ). Destacando que el porcentaje de mujeres mayores de 35 años en su primer embarazo fue mayor en el grupo con AR y menor en el grupo con LES (83.8% frente al 26.5% respectivamente).

En el grupo de mujeres con LES destacamos una mayor comorbilidad asociada a la patología de base y una menor edad en el primer embarazo atendido en la CM, 31.5 (DE 5.5) años. 15 (30.6%) de las mujeres con LES estaban diagnosticadas de NL y 5 (10.2%) presentaban un SS secundario asociado con la positividad para el anticuerpo anti-Ro/SSA. 8 (16.3%) mujeres con LES estaban diagnosticadas de SAF secundario y 10 (20.4%) mujeres presentaban una TH asociada al LES con el consiguiente incremento del riesgo trombótico y obstétrico.

Registramos 40 mujeres diagnosticadas de SAF primario y 8 diagnosticadas de SAF secundario a LES, siendo un total de 48 (33.6%) mujeres con SAF.

De igual manera, registramos 31 mujeres diagnosticadas de TH primarias y 24 diagnosticadas de TH asociadas a ERAS, siendo un total de 55 (38.5%) mujeres con TH.

**Tabla 9. Características basales de las mujeres durante la CM según las diferentes patologías maternas**

	ERAS				TH	p_valor*
	LES (n=49)	SAF PRIMARIO (n=40)	OTRAS ERAS (n=17)	AR (n=6)	TH PRIMARIAS (n=31)	
Edad en el primer embarazo, media (DE)	31.5 (5.5)	34.7 (5.1)	33.70 (5.9)	36.37 (2.2)	34.9 (4.9)	<b>0.014**</b>
<b>Frecuencia (%)</b>						
Edad ≥ 35 años	13 (26.5)	20 (50)	9 (52.9)	5 (83.3)	17 (54.8)	<b>0.015</b>
SS secundario	5 (10.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.084
SAF secundario	8 (16.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>0.005</b>
TH asociadas a ERAS	10 (20.4)	10 (25)	3 (17.6)	1 (16.7)	0 (0)	<b>0.019</b>
Nefritis lúpica	15 (30.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<b>0.002</b>

\*Comparación de la distribución de las características basales según patología (Test exacto de Fisher, test de Kruskal-Wallis y test chi cuadrado de Pearson)

\*\*Las comparaciones múltiples no presentan potencia suficiente para detectar entre qué grupos hay diferencias (tabla 10).

**Tabla 9.** Consulta multidisciplinar (CM), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilias hereditarias (TH), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), artritis reumatoide (AR), desviación estándar (DE) y síndrome de Sjögren (SS).

**Tabla 10. Comparaciones múltiples del test de Kruskal-Wallis de la edad en el primer embarazo**

	LES	SAF	TH	OTRAS ERAS	AR
LES	-	0.108	0.074	1	0.161
SAF		-	1	1	1
TH			-	1	1
OTRAS ERAS				-	1
AR					-

**Tabla 10.** Lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), trombofilias hereditarias (TH), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) y artritis reumatoide (AR).



## 4.2. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Se registró el perfil de los AAF de las 48 mujeres diagnosticadas de SAF tanto primario como secundario a LES. En la tabla 11 se exponen de manera global y en la tabla 12 se exponen divididos en SAF primario y SAF secundario a LES.

### 4.2.1. Anticoagulante lúpico

28 (58.3%) de las mujeres con SAF presentaban el AL positivo. Destacando que el 100% y el 50% de las mujeres con SAF secundario a LES y SAF primario, respectivamente, presentaban este AAF positivo ( $p_{\text{valor}} = 0.014$ ). Las 28 mujeres que presentaban positividad para el AL tuvieron un total de 39 episodios de gestación durante el seguimiento en la CM.

### 4.2.2. Anticuerpos anticardiolipina

19 (39.6%) mujeres presentaban positividad para el isotipo IgG del aCL, 9 a títulos bajos y 10 a títulos medios-elevados. Y 20 (41.6%) mujeres presentaban positividad para el isotipo IgM del aCL, 6 a títulos bajos y 14 a títulos medios-elevados. Destacando que el 87.5% de las mujeres con SAF secundario a LES presentaban positividad para el isotipo IgG del aCL.

### 4.2.3. Anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína

10 (20.8%) mujeres presentaban positividad para el isotipo IgG del anti- $\beta$ 2GPI, 3 a títulos bajos y 7 a títulos medio-elevados. Y 15 (31.3%) mujeres presentaban positividad para el isotipo IgM del anti- $\beta$ 2GPI, 5 a títulos bajos y 10 a títulos medio-elevados. Destacando que el 50% de las mujeres con SAF secundario a LES presentaban positividad para el isotipo IgG del anti- $\beta$ 2GPI.

Tabla 11. Total AAF en SAF primario y secundario (n = 48)					
Tipo AAF	AL	aCL IgG	aCL IgM	$\beta$ -2GPI IgG	$\beta$ -2GPI IgM
Frecuencia (%)	28 (58.3)	19 (39.6)	20 (41.6)	10 (20.8)	15 (31.3)
Titulación, frecuencia (%)					
20-40		9 (47.4)	6 (30)	3 (30)	5 (33.3)
$\geq 40$		10 (52.6)	14 (70)	7 (70)	10 (66.7)

**Tabla 11.** Anticuerpos antifosfolípidos (AAF), síndrome antifosfolípido (SAF), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina isotipo IgG (aCL IgG), anticardiolipina isotipo IgM (aCL IgM), anti- $\beta$ 2-glicoproteína isotipo IgG ( $\beta$ -2GPI IgG) y anti- $\beta$ 2-glicoproteína isotipo IgM ( $\beta$ -2GPI IgM).

<b>Tabla 12. Comparativa de AAF en SAF secundario a LES (n = 8) y SAF primario (n = 40)</b>				
<b>Frecuencia (%)</b>				
		<b>SAF SECUNDARIO A LES (n=8)</b>	<b>SAF PRIMARIO (n=40)</b>	<b>p_valor*</b>
<b>AL</b>		8 (100)	20 (50)	<b>0.014</b>
<b>aCL IgG</b>		7 (87.5)	12 (30)	-
Titulación	20 - 40	3 (37.5)	6 (15)	<b>0.006</b>
	≥ 40	4 (50)	6 (15)	
<b>aCL IgM</b>		3 (37.5)	17 (42.5)	-
Titulación	20 - 40	3 (37.5)	3 (7.5)	<b>0.018</b>
	≥ 40	0 (0)	14 (35)	
<b>β-2GPI IgG</b>		4 (50)	6 (15)	-
Titulación	20 - 40	1 (12.5)	2 (5)	<b>0.048</b>
	≥ 40	3 (37.5)	4 (10)	
<b>β-2GPI IgM</b>		3 (37.5)	12 (30)	-
Titulación	20 - 40	2 (25)	3 (7.5)	0.325
	≥ 40	1 (12.5)	9 (22.5)	
*Test exacto de Fisher.				
<p><b>Tabla 12.</b> Anticuerpos antifosfolípidos (AAF), síndrome antifosfolípido (SAF), lupus eritematoso sistémico (LES), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina isotipo IgG (aCL IgG), anticardiolipina isotipo IgM (aCL IgM), anti-β2-glicoproteína isotipo IgG (β-2GPI IgG) y anti-β2-glicoproteína isotipo IgM (β-2GPI IgM).</p>				

#### 4.2.4. Doble y triple positividad de AAF

Respecto a la doble y a la triple positividad de los AAF, registramos 11 (22.9%) mujeres con doble positividad de AAF y 15 (31.3%) mujeres con triple positividad de AAF.

Todas las mujeres con doble positividad de AAF pertenecían al grupo con SAF primario y 6 (54.4%) de estas mujeres presentaban la doble positividad con el AL positivo. En cambio, dentro de las mujeres con triple positividad de AAF encontramos a 8 (53.5%) mujeres pertenecientes al grupo con SAF primario y a 7 (46.7%) mujeres pertenecientes al grupo con SAF secundario a LES; el 100% de estas mujeres presentaban

la triple positividad con el AL positivo. En la tabla 13 se expone el perfil de los AAF que conforman la doble y la triple positividad.

<b>Tabla 13. Perfil de AAF para la doble y la triple positividad de AAF</b>				
<b>Frecuencia (%)</b>				
		<b>DOBLE POSITIVIDAD (n=11)</b>	<b>TRIPLE POSITIVIDAD (n=15)</b>	<b>p_valor*</b>
<b>AL</b>		6 (54.5)	15 (100)	<b>0.007</b>
<b>aCL IgG</b>		4 (36.4)	13 (86.7)	-
Titulación	20 - 40	2 (18.2)	5 (33.3)	<b>0.043</b>
	≥ 40	2 (18.2)	8 (53.3)	
<b>aCL IgM</b>		7 (63.6)	8 (53.3)	-
Titulación	20 - 40	1 (9.1)	4 (26.7)	0.341
	≥ 40	6 (54.5)	4 (26.7)	
<b>β-2GPI IgG</b>		1 (9.1)	8 (53.3)	-
Titulación	20 - 40	1 (9.1)	2 (13.3)	<b>0.025</b>
	≥ 40	0 (0)	6 (40)	
<b>β-2GPI IgM</b>		4 (36.4)	9 (60)	-
Titulación	20 - 40	1 (9.1)	3 (20)	0.566
	≥ 40	3 (27.3)	6 (40)	
*Test exacto de Fisher.				
<b>Tabla 13.</b> Anticuerpos antifosfolípidos (AAF), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina isotipo IgG (aCL IgG), anticardiolipina isotipo IgM (aCL IgM), anti-β2-glicoproteína isotipo IgG (β-2GPI IgG) y anti-β2-glicoproteína isotipo IgM (β-2GPI IgM).				

### 4.3. ANTICUERPOS ANTI-RO/SSA Y ANTI-LA/SSB

Un total de 33 mujeres (23.1% del total de la cohorte) presentaban positividad para anti-Ro/SSA, en su mayoría anti-Ro/SSA 52 Kd (31 mujeres presentaban anti-Ro/SSA 52 Kd positivo y 10 mujeres anti-Ro/SSA 60 Kd positivo). Además 9 mujeres (6.3% del total de la cohorte) presentaban el anticuerpo anti-La/SSB positivo.

Estos anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos se registraron en tres grupos de patologías: en el grupo con LES, en el grupo con otras ERAS y en el grupo con AR. Dentro del grupo con otras ERAS se registró la positividad de estos anticuerpos en mujeres diagnosticadas de SS primario y EITC. En la tabla 14 se muestra la distribución de estos anticuerpos según estos grupos de patologías. Destacando que:

- El 76.5% de las mujeres pertenecientes al grupo con otras ERAS presentaban el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo, el 38.8% en el grupo con LES y el 16.7% en el grupo con AR.
- 8 (11.1%) mujeres presentaban a la vez anticuerpos positivos anti-Ro/SSA 52 Kd y anti-Ro/SSA 60 Kd: 4 mujeres en el grupo con otras ERAS, 3 mujeres en el grupo con LES y 1 mujer en el grupo con AR.
- El 23.5% de las mujeres pertenecientes al grupo con otras ERAS presentaban anticuerpos anti-La/SSB positivos, el 10.2% en el grupo con LES y el 0% en el grupo con AR.
- Las mujeres que presentaban doble positividad de anticuerpos, es decir, anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos a la vez eran 7 (9.7%) mujeres: 4 mujeres en el grupo con otras ERAS y 3 mujeres en el grupo con LES.

<b>Tabla 14: Mujeres con positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB según grupos de patologías</b>						
<b>Frecuencia (%)</b>						
	<b>Total anti-Ro/SSA</b>	<b>Anti-Ro/SSA 52Kd</b>	<b>Anti-Ro/SSA 60Kd</b>	<b>Positividad anti-Ro/SSA 52Kd y 60Kd</b>	<b>Total anti-La/SSB</b>	<b>Positividad anti-Ro/SSA y anti-La/SSB</b>
<b>LES (n= 49)</b>	19 (38.8)	17 (34.7)	5 (10.2)	3 (6.1)	5 (10.2)	3 (6.1)
<b>Otras ERAS (n= 17)</b>	13 (76.5)	13 (76.5)	4 (23.5)	4 (23.5)	4 (23.5)	4 (23.5)
SS primarios (n=9)	9 (100)	9 (100)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (44.4)	4 (44.4)
EITC (n=7)	4 (57.1)	4 (57.1)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)
<b>AR (n= 6)</b>	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)
<b>TOTAL MUJERES (n= 72)</b>	33 (45.8)	31 (43.1)	10 (13.9)	8 (11.1)	9 (12.5)	7 (9.7)

*Tabla 14. Lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), síndrome de Sjögren (SS), enfermedad indeterminada del tejido conectivo (EITC) y artritis reumatoide (AR).*

#### **4.4.RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS, BCC Y TVP DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS**

Durante la atención estándar, es decir, antes de la atención en la CM se registraron entre las 143 mujeres de la cohorte un total de 237 resultados gestacionales adversos (231 abortos y 6 muertes fetales), así como 1 caso de BCC y 15 episodios de TVP. A continuación se exponen los resultados gestacionales adversos, los casos de BCC y los episodios de TVP registrados durante la atención estándar, por grupos de patologías maternas. Tabla 15.

##### 4.4.1.Abortos espontáneos durante la atención estándar

Los grupos de patologías con mayor porcentaje de abortos previos fueron las mujeres con SAF primario y las mujeres con TH primarias (87.5% y 77.4% respectivamente). Registrando más de un aborto espontáneo durante la atención estándar en el 77.5% de las mujeres con SAF primario y en el 67.9% de las mujeres con TH primarias.

##### 4.4.2.Muertes fetales durante la atención estándar

En el grupo con TH primarias se registraron el mayor número de muertes fetales previas, 3 (9.7%). En cambio en el grupo con AR no se registró ningún episodio de muerte fetal previa.

##### 4.4.3.Lupus neonatal y BCC durante la atención estándar

Una mujer diagnosticada de LES con el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo había presentado un caso de lupus neonatal con la complicación de BCC durante la atención estándar previa a la CM. El resto de grupos de patologías maternas no presentaron casos de lupus neonatal ni BCC durante la atención estándar.

##### 4.4.4.TVP durante la atención estándar

Durante la atención estándar, por grupos de patologías maternas, se registraron en orden descendente 5 (16.1%) episodios de TVP durante el embarazo o el puerperio en el grupo con TH primarias, 4 (10%) en el grupo con SAF primario, 4 (8.2%) en el grupo con LES y 2 (11.8%) en el grupo con otras ERAS. No se registró ningún caso de TVP en el grupo con AR durante la atención estándar.

**Tabla 15. Resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar por grupos de patologías**

Mujeres que han sufrido durante la atención estándar, frecuencia (%)						
	ERAS				TH	
	LES (n=49)	SAF PRIMARIO (n=40)	OTRAS ERAS (n=17)	AR (n=6)	TH PRIMARIAS (n=31)	p_valor*
Ningún aborto previo	29 (59.2)	5 (12.5)	11 (64.7)	4 (66.7)	7 (22.6)	<b>0.0001</b>
Abortos previos	20 (40.8)	35 (87.5)	6 (35.3)	2 (33.3)	24 (77.4)	
1 aborto previo	10 (20.4)	4 (10)	5 (29.4)	1 (16.7)	3 (9.5)	<b>0.0004</b>
2 abortos previos	7 (14.3)	12 (30)	1 (5.9)	1 (16.7)	6 (19.4)	
≥ 3 abortos previos	3 (6)	19 (47.5)	0 (0)	0 (0)	15 (48.5)	
Abortos previos, media (DE)	0.8 (1.5)	2.5 (1.6)	0.4 (0.6)	0.5 (0.8)	2.7 (2.2)	<b>0.0001</b>
Muerte fetal previa	1 (2)	1 (2.5)	1 (5.9)	0 (0)	3 (9.7)	0.478
BCC previo	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.000
TVP previa	4 (8.2)	4 (10)	2 (11.8)	0 (0)	5 (16.1)	0.789

\*Test chi cuadrado de Pearson, test Kruskal-Wallis y test exacto de Fisher.

**Tabla 15.** Bloqueo cardíaco congénito (BCC), trombosis venosa profunda (TVP), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilias hereditarias (TH), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), artritis reumatoide (AR) y desviación estándar (DE),

## **4.5.RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS, BCC Y TVP: COMPARACIÓN DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR Y LA CM EN EL TOTAL DE MUJERES**

Seguidamente, se compararon los resultados gestacionales adversos, los casos de BCC y los episodios de TVP registrados en el total de mujeres durante la atención estándar con los registrados en esas mismas mujeres durante la atención en la CM. Gráfico 1 y tabla 16.

### **4.5.1.Comparación de abortos espontáneos durante la atención estándar y la CM**

Del total de mujeres, 87 (60.8%) presentaron uno o más abortos espontáneos durante la atención estándar, con una media de 1.6 (DE 1.8) abortos por mujer. En cambio, 56 (39.2%) mujeres no habían presentado ningún aborto previo durante la atención estándar. Se registró un total de 231 abortos durante la atención estándar y únicamente 5 abortos durante la atención en la CM. Los 5 abortos que se registraron durante la atención en la CM ocurrieron dos en la semana 8 de gestación y tres en la semana 10 de gestación.

Por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 57.3% menos de abortos espontáneos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [48.8-65.9] ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.7 IC 95% [1.5-2.1] mujeres para evitar un aborto ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ). La media de abortos durante la atención estándar fue de 1.6 (DE 1.8) abortos por mujer y durante la CM esta media disminuyó significativamente a 0.035 (DE 0.2) abortos por mujer ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ).

### **4.5.2.Comparación de muertes fetales durante la atención estándar y la CM**

En esta cohorte, 6 (4.2%) mujeres habían presentado una muerte fetal durante la atención estándar, en cambio durante la atención en la CM únicamente se registraron 2 (1.4%) muertes fetales: una en la semana 25 de gestación y otra en la semana 27 + 4 días de gestación.

Por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 2.8% menos de muertes fetales de las que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [1.1-6.6] ( $p_{\text{valor}} = 0.289$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 35.6 IC 95% [15.2-90.9] mujeres para evitar una muerte fetal ( $p_{\text{valor}} = 0.289$ ).

### **4.5.3.Comparación de lupus neonatal y BCC durante la atención estándar y la CM**

Se registró un caso de BCC durante la atención estándar y ningún caso durante la atención en la CM. Durante la atención en la CM, 47 (23.7%) episodios de gestación se desarrollaron en mujeres con positividad para anti-Ro/SSA y ningún RN desarrolló lupus neonatal ni BCC.

### **4.5.4.Comparación de TVP durante la atención estándar y la CM**

Se registraron 15 (10.5%) episodios de TVP durante la atención estándar y 1 (0.7%) episodio de TVP durante la atención en la CM.

Por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 9.8% menos de episodios de TVP de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [4.6-14.9] ( $p_{\text{valor}} = 0.001$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 10.2 IC 95% [6.7-21.8] mujeres para evitar un episodio de TVP ( $p_{\text{valor}} = 0.001$ ).



Gráfico 1. Comparación resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y la CM

Tabla 16. Comparación de los resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y durante la CM en el total de mujeres (n = 143)

Mujeres que han sufrido, frecuencia (%)					
	ATENCIÓN ESTÁNDAR (n=143)	DURANTE LA CM (n=143)	p_valor*	RAR	NNT
Ningún aborto	56 (39.2)	138 (96.5)	<0.001	57.3 IC [48.8-65.9]	1.7 IC [1.5-2.1]
1 aborto	23 (16.1)	5 (3.5)			
2 abortos	27 (18.9)	0 (0)			
3 ó más abortos	37 (25.9)	0 (0)			
Total abortos	231	5	NP	NP	NP
Abortos, media (DE)	1.6 (1.8)	0.035 (0.2)	<0.001	NP	NP
Muerte fetal	6 (4.2)	2 (1.4)	0.289	2.8 IC [1.1-6.6]	35.6 IC [15.2-90.9]
BCC	1 (0.7)	0 (0)	NP	NP	NP
TVP	15 (10.5)	1 (0.7)	0.001	9.8 IC [4.6-14.9]	10.2 IC [6.7-21.8]

\*Test chi cuadrado de Pearson, test de Wilcoxon y test de McNemar.

Tabla 16. Bloqueo cardíaco congénito (BCC), trombosis venosa profunda (TVP), consulta multidisciplinar (CM), reducción absoluta del riesgo (RAR), número necesario a tratar (NNT), intervalo de confianza (IC), desviación estándar (DE) y no procede el cálculo del test estadístico porque la estructura de la tabla no lo permite (NP).



## **4.6.RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS, BCC Y TVP: COMPARACIÓN DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR Y LA CM POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS**

Por último, la comparación de resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y durante la CM se dividió por grupos de patologías. Diferenciando, por una parte, a las 112 mujeres pertenecientes a los 4 grupos de mujeres con ERAS (LES, SAF primario, otras ERAS y AR) y por otra parte, a las 31 mujeres pertenecientes al grupo con TH primarias. Gráficos 2 y 3 y tabla 17.

### 4.6.1.Comparación de abortos espontáneos durante la atención estándar y la CM por patologías

En el grupo con ERAS 63 (56.2%) mujeres presentaron uno o más abortos espontáneos durante la atención estándar, con una media de 1.33 (DE 1.6) abortos por mujer. En cambio, 49 (43.8%) mujeres no habían presentado ningún aborto previo durante la atención estándar. Registrando un total de 149 abortos durante la atención estándar y 3 abortos durante la atención en la CM. Los 3 abortos durante la CM se registraron en los siguientes grupos de patologías: un aborto en la semana 10 de gestación en el grupo con LES y SAF secundario, un aborto en la semana 8 de gestación en el grupo con SAF primario y otro aborto en la semana 10 de gestación en el grupo con otras ERAS, en concreto en una mujer con SS y TH asociada al SS.

En el grupo con TH primarias 24 (77.4%) mujeres presentaron uno o más abortos espontáneos durante la atención estándar, con una media de 2.64 (DE 2.1) abortos por mujer. En cambio, 7 (22.6%) mujeres no habían presentado ningún aborto previo durante la atención estándar. Registrando un total de 82 abortos durante la atención estándar y 2 abortos durante la atención en la CM. Se registró un aborto en la semana 8 de gestación en una mujer que presentaba una mutación heterocigota del gen de la MTHFR y homocigota para el factor XII; y otro aborto en la semana 10 de gestación en una mujer que presentaba una alteración heterocigota para el gen de la MTHFR.

En el grupo con ERAS, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 54% menos de abortos espontáneos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [44-63] ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.87 IC 95% [1.58-2.28] mujeres para evitar un aborto ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ). La media de abortos durante la atención estándar fue de 1.33 (DE 1.6) abortos por mujer y durante la atención en la CM esta media disminuyó significativamente a 0.026 (DE 0.2) abortos por mujer ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ).

En el grupo con TH primarias, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 71% menos de abortos espontáneos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [54-88] ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.41 IC 95% [1.14-1.86] mujeres para evitar un aborto ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ). La media de abortos durante la atención estándar fue de 2.64 (DE 2.1) abortos por mujer y durante la atención en la CM esta media disminuyó significativamente a 0.64 (DE 0.2) abortos por mujer ( $p_{\text{valor}} < 0.001$ ).

### 4.6.2.Comparación de muertes fetales durante la atención estándar y la CM por patologías

En el grupo con ERAS, 3 (2.7%) mujeres habían presentado una muerte fetal durante la atención estándar, mientras que durante la atención en la CM se registraron 2 (1.8%) muertes fetales. Las 2 muertes fetales durante la atención en la CM ocurrieron en el grupo con LES y SAF secundario.



En el grupo con TH primarias, 3 (9.7%) mujeres habían presentado una muerte fetal durante la atención estándar, en cambio durante la atención en la CM no se registró ninguna muerte fetal.

En el grupo con ERAS, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 1% menos de muertes fetales de las que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [0-5] (p\_valor = 1.000). Y según el NNT, habría que tratar a 112 IC 95% [21-Infinito] mujeres para evitar una muerte fetal (p\_valor = 1.000).

En el grupo con TH primarias, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 10% menos de muertes fetales de las que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [0-20] (p\_valor = 0.250). Y según el NNT, habría que tratar a 10.33 IC 95% [4.98-Infinito] mujeres para evitar una muerte fetal (p\_valor = 0.250).

#### 4.6.3. Comparación de lupus neonatal y BCC durante la atención estándar y CM por patologías

En el grupo con ERAS se registró un caso de BCC durante la atención estándar y ningún caso durante la atención en la CM.

En el grupo con TH primarias no se registró ningún caso de BCC durante la atención estándar ni durante la atención en la CM.

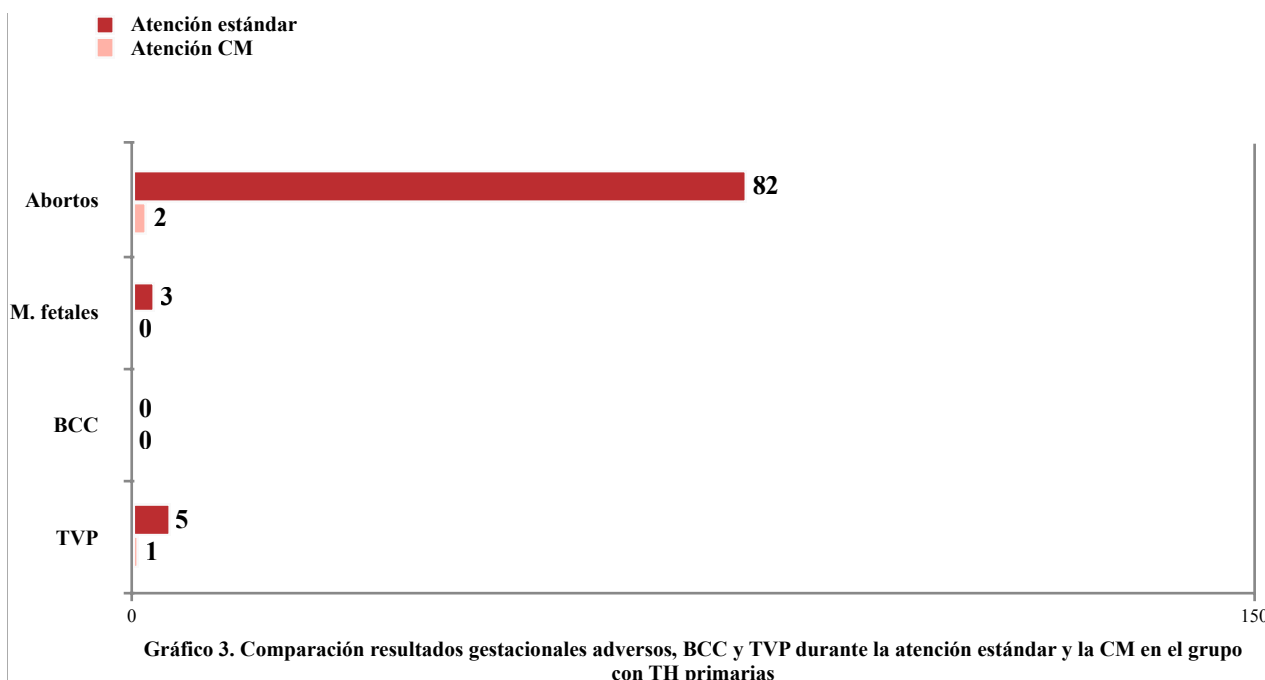
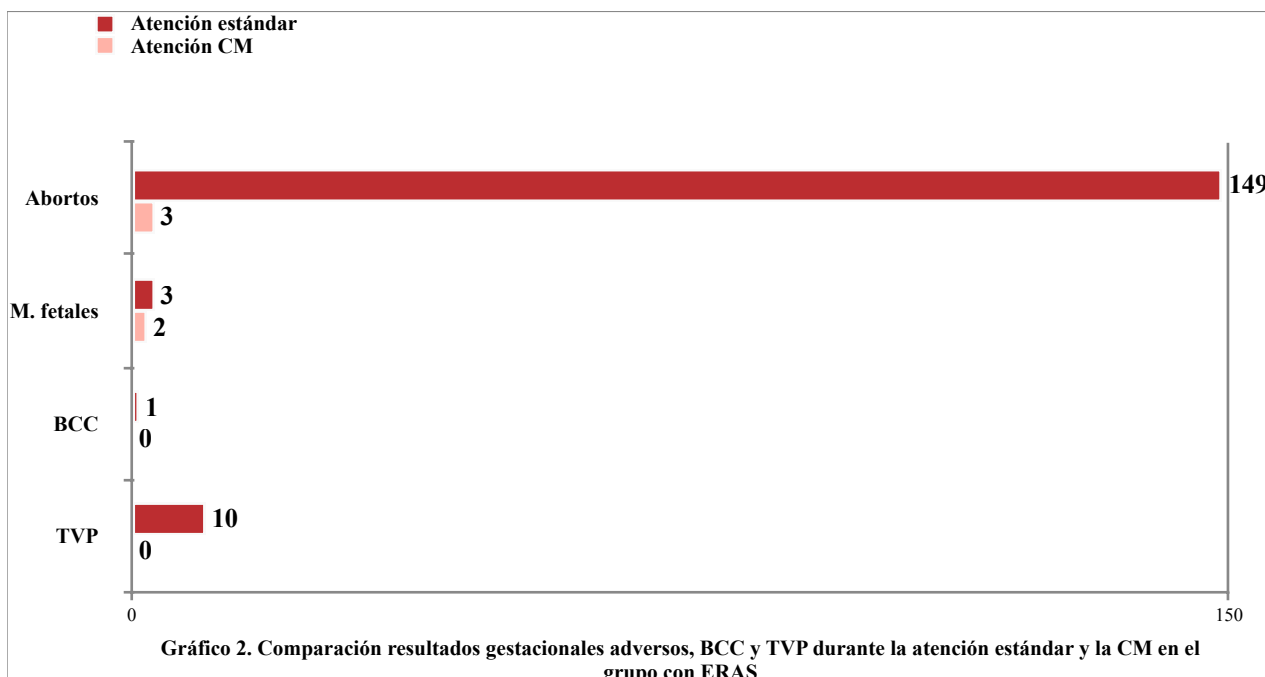
#### 4.6.4. Comparación de TVP durante la atención estándar y la CM por patologías

En el grupo con ERAS se registraron 10 (8.9%) episodios de TVP durante la atención estándar, en cambio durante la atención en la CM no se registró ningún episodio de TVP.

En el grupo con TH primarias se registraron 5 (16.1%) episodios de TVP durante la atención estándar, mientras que durante la atención en la CM únicamente se registró 1 (3.2%) episodio de TVP.

En el grupo con ERAS, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 9% menos de episodios de TVP de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [4-14] (p\_valor = 0.002). Y según el NNT, habría que tratar a 11.20 IC 95% [7.0-27.4] mujeres para evitar un episodio de TVP (p\_valor = 0.002).

En el grupo con TH primarias, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 13% menos de episodios de TVP de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [0-27] (p\_valor = 0.219). Y según el NNT, habría que tratar a 7.7 IC 95% [3.6-Infinito] mujeres para evitar un episodio de TVP (p\_valor = 0.219).



<b>Tabla 17. Comparación de los resultados gestacionales adversos, BCC y TVP durante la atención estándar y durante la CM por patologías: ERAS (n = 112) y TH primarias (n = 31)</b>						
Mujeres que han sufrido, frecuencia (%)						
	ERAS (n=112)		p_valor*	TH PRIMARIAS (n=31)		p_valor*
	ATENCIÓN ESTÁNDAR	DURANTE LA CM		ATENCIÓN ESTÁNDAR	DURANTE LA CM	
Ningún aborto	49 (43.8)	109 (97.3)	<b>&lt;0.001</b>	7 (22.6)	29 (93.5)	<b>&lt;0.001</b>
1 aborto	20 (17.9)	3 (2.7)		3 (9.7)	2 (6.5)	
2 abortos	21 (18.8)	0 (0)		6 (19.4)	0 (0)	
3 ó más abortos	22 (19.6)	0 (0)		15 (48.4)	0 (0)	
RAR	54 IC [44-63]			71 IC [54-88]		
NNT	1.87 IC [1.58-2.28]			1.41 [1.14-1.86]		
Total abortos	149	3	NP	82	2	NP
Nº abortos, media (DE)	1.33 (1.6)	0.026 (0.2)	<b>&lt;0.001</b>	2.64 (2.1)	0.64 (0.2)	<b>&lt;0.001</b>
Muerte fetal	3 (2.7)	2 (1.8)	1.000	3 (9.7)	0 (0)	0.250
RAR	1 IC [0-5]			10 [0-20]		
NNT	112 [21-Inf]			10.33 [4.98-Inf]		
BCC	1 (0.9)	0 (0)	NP	0 (0)	0 (0)	NP
TVP	10 (8.9)	0 (0)	<b>0.002</b>	5 (16.1)	1 (3.2)	0.219
RAR	9 IC [4-14]			13 [0-27]		
NNT	11.20 [7.0-27.4]			7.7 [3.6-Inf]		

\*Test chi cuadrado de Pearson, test de Wilcoxon y test de McNemar.

**Tabla 17.** Bloqueo cardíaco congénito (BCC), trombosis venosa profunda (TVP), consulta multidisciplinar (CM), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilias hereditarias (TH), reducción absoluta del riesgo (RAR), número necesario a tratar (NNT), intervalo de confianza (IC), desviación estándar (DE), infinito (Inf) y no procede el cálculo del test estadístico porque la estructura de la tabla no lo permite (NP).

#### 4.7. EPISODIOS DE GESTACIÓN Y RESULTADOS GESTACIONALES DURANTE LA CM

Del total de las 143 mujeres atendidas en la CM se registraron 198 episodios de gestación. De ellos, 191 (96.5%) tuvieron un resultado gestacional exitoso con un RN vivo; mientras que 7 (3.5%) tuvieron un resultado gestacional adverso, registrando 5 abortos y 2 muertes fetales.

La atención en la CM redujo la tasa de resultados gestacionales adversos pasando de 237 (80.9%) resultados gestacionales adversos durante la atención estándar a 7 (4.8%) resultados gestacionales adversos durante la atención en la CM ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ).

Durante el seguimiento en la CM, en el total de las 143 mujeres, 98 (68.5%) mujeres tuvieron un único embarazo, 36 (25.2%) dos embarazos y 9 (6.3%) hasta tres embarazos. Además se registraron 2 embarazos gemelares. Si una misma mujer tuvo dos o más embarazos atendidos en la CM se registraron como episodios de gestación diferentes, así como los 2 embarazos gemelares se identificaron como 4 episodios de gestación diferentes.

Dividiendo los 198 episodios de gestación por patologías maternas se registraron: 157 (79.4%) episodios de gestación en el total de ERAS y 41 (20.6%) en el grupo con TH primarias. Dentro del total de ERAS registramos: 73 (36.9%) episodios de gestación en el grupo con LES, 57 (28.9%) en el grupo con SAF primario, 21 (10.6%) en el grupo con otras ERAS y 6 (3%) en el grupo con AR. Tabla 18.

Desagregando los 7 resultados gestacionales adversos por patologías maternas se registraron 5 (2.5%) resultados gestacionales adversos en el total de ERAS y 2 (1%) en el grupo con TH primarias. Tal y como se expone a continuación y en la tabla 18:

- Los 5 resultados gestacionales adversos registrados según las diferentes ERAS fueron: 3 resultados gestacionales adversos en el grupo con LES (1 aborto y 2 muertes fetales), 1 aborto en el grupo con SAF primario y 1 aborto en el grupo con otras ERAS en una mujer diagnosticada de SS. En cambio, en el grupo con AR no se registró ningún resultado gestacional adverso durante la atención en la CM.
- Los 2 resultados gestacionales adversos registrados en el grupo con TH primarias fueron 2 abortos. No se registró ningún caso de muerte fetal en este grupo.

En conclusión, durante la atención en la CM se registraron altas tasas de resultados gestacionales exitosos con RN vivos en todos los grupos de patologías maternas. En orden descendente: el 100% de los episodios de gestación en el grupo con AR finalizaron con un RN vivo, el 98.2% en el grupo con SAF primario, el 95.9% en el grupo con LES, el 95.2% en el grupo con otras ERAS y el 95.1% en el grupo con TH primarias. Tabla 18.

Tabla 18. Episodios de gestación y resultados gestacionales durante la CM por patologías						
Frecuencia (%)						
NÚMEROS DE EPISODIOS DE GESTACIÓN DE LAS 143 MUJERES						
	ERAS				TH	p_valor
	LES (n=49)	SAF PRIMARIO (n=40)	OTRAS ERAS (n=17)	AR (n=6)	TH PRIMARIAS (n=31)	
1 E. Gestación	30 (61.2)	25 (62.5)	15 (88.2)	6 (100)	21 (67.7)	<b>0.034*</b>
2 E. Gestación	14 (28.6)	13 (32.5)	0 (0)	0 (0)	10 (32.3)	
3 E. Gestación	5 (10.2)	2 (5)	2 (11.8)	0 (0)	0 (0)	
RESULTADOS GESTACIONALES DE LOS 198 EPISODIOS DE GESTACIÓN						
	ERAS				TH	p_valor
	LES (n=73)	SAF PRIMARIO (n=57)	OTRAS ERAS (n=21)	AR (n=6)	TH PRIMARIAS (n=41)	
RN vivos	70 (95.9)	56 (98.2)	20 (95.2)	6 (100)	39 (95.1)	0.646**
Abortos CM	1 (1.4)	1 (1.8)	1 (4.8)	0 (0)	2 (4.9)	
Muerte fetal CM	2 (2.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
*Comparación del número de embarazos según patología (Test exacto de Fisher).						
**Comparación de resultados gestacionales según patología (Test exacto de Fisher).						
<b>Tabla 18.</b> Consulta multidisciplinar (CM), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilias hereditarias (TH), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), artritis reumatoide (AR), episodio de gestación (E. Gestación) y recién nacidos (RN).						

#### 4.8. TRATAMIENTO RECIBIDO EN LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN DURANTE LA CM

A continuación se detallan los tratamientos recibidos durante los 198 episodios de gestación atendidos en la CM. Las mujeres fueron tratadas según la patología materna y en base a las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y las recomendaciones EULAR.

##### 4.8.1. HBPM, AAS e IgIV

Durante los episodios de gestación atendidos en la CM, 124 (62.6%) mujeres recibieron tratamiento con HBPM, el 74.2% enoxaparina a dosis de 40 mg/24h. La dosis de HBPM se ajustó en función del peso de la mujer y en función de los antecedentes trombóticos y obstétricos previos (Tabla 19). En el puerperio, 143 (72.2%) mujeres recibieron tratamiento con HBPM, el 75.5% enoxaparina a dosis de 40 mg/24h al menos durante seis semanas (Tabla 19). 111 (56.1%) mujeres recibieron tratamiento con AAS a dosis bajas, exactamente a dosis de 100 mg/24h.

<b>Tabla 19. Dosis de HBPM recibida durante los episodios de gestación y en el puerperio</b>			
<b>HBPM DURANTE LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN</b>		<b>HBPM DURANTE EL PUERPERIO</b>	
<b>Dosis</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Dosis</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Enoxaparina 40 mg/24h	92 (74.2)	Enoxaparina 40 mg/24h	108 (75.5)
Enoxaparina 60 mg/24h	13 (10.5)	Enoxaparina 60 mg/24h	15 (10.5)
Enoxaparina 70 mg/24h	2 (1.6)	Enoxaparina 120 mg/24h	1 (0.7)
Enoxaparina 80 mg/24h	7 (5.7)	Bemiparina 3.500 UI/24h	16 (11.2)
Enoxaparina 90 mg/24h	3 (2.4)	Bemiparina 5.000 UI/24h	2 (1.4)
Bemiparina 3.500 UI/24h	4 (3.2)	Bemiparina 7.500 UI/24h	1.4 (0.7)
Bemiparina 10.000 UI/24h	2 (1.6)		
Bemiparina 12.500 UI/24h	1 (0.8)		

*Tabla 19. Heparina de bajo peso molecular (HBPM), miligramos (mg), horas (h) y unidades internacionales (UI).*

16 (8.1%) mujeres con abortos espontáneos de repetición a pesar del tratamiento estándar con HBPM y AAS recibieron tratamiento con IgIV a dosis de 0.4 ml/kg en el día 0, 24 horas después y posteriormente cada 3 semanas hasta finalizar el episodio de gestación.



#### 4.8.2. Fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides

85 (42.9%) mujeres recibieron tratamiento con HCQ, en su mayoría a dosis de 200 mg/24h.

12 (6.1%) mujeres recibieron tratamiento con AZA, en su mayoría ajustada a dosis de 1 mg/kg de peso.

3 (1.5%) mujeres recibieron tratamiento con terapia biológica anti-TNF alfa hasta el segundo trimestre de gestación. La terapia biológica anti-TNF alfa que recibieron fue: certolizumab a dosis de 200 mg una inyección subcutánea cada dos semanas y etanercept a dosis de 50 mg una inyección subcutánea semanal.

Respecto al tratamiento con corticoides orales, 30 (15.2%) mujeres lo recibieron en algún momento durante la evolución de su embarazo, en su mayoría prednisona a dosis igual o inferior a 5 mg/24 h.



#### **4.9. TRATAMIENTO RECIBIDO EN LOS 198 EPISODIOS DE GESTACIÓN DURANTE LA CM POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS**

Seguidamente en la tabla 20 se detallan los tratamientos recibidos durante los episodios de gestación atendidos en la CM por patologías maternas. Destacando:

##### **4.9.1. HBPM, AAS e IgIV**

En el grupo con SAF primario y en el grupo con TH primarias el 96.5% y el 90.2%, respectivamente, recibieron tratamiento con HBPM durante los episodios de gestación. Durante el puerperio, el 98.2% de las mujeres del grupo con SAF primario y el 95.1% del grupo con TH primarias recibieron HBPM.

En el grupo con SAF primario, el 91.2% de las mujeres estuvieron en tratamiento con AAS a dosis de 100 mg/24h.

16 (8.1%) mujeres recibieron tratamiento con IgIV durante los episodios de gestación atendidos en la CM. Estas mujeres estaban diagnosticadas de las siguientes patologías maternas: 10 mujeres con TH primarias, 3 mujeres con SAF primario, 2 mujeres con LES y 1 mujer con LES y SAF secundario. 9 (56.3%) de estas mujeres tenían una edad  $\geq 35$  años durante el episodio de gestación tratado con IgIV. Se registró una media de 4.6 (DE 2.1) abortos por mujer y un total de 74 abortos en este perfil de mujeres durante la atención estándar. En cambio, durante la atención en la CM únicamente se registró 1 aborto en la semana 10 de gestación. La mujer tratada con IgIV que presentó un aborto durante la atención en la CM estaba diagnosticada de TH primaria con una alteración heterocigota del gen de la MTHFR, tenía 29 años en el momento del episodio de gestación y antecedentes de 6 abortos durante la atención estándar previa a la atención en la CM. En conclusión, en el grupo de mujeres tratadas con IgIV, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 94% menos de abortos espontáneos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [82-100] ( $p_{\text{valor}} = 0.0003$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.07 IC 95% [0.95-1.22] mujeres para evitar un aborto ( $p_{\text{valor}} = 0.0003$ ).

##### **4.9.2. Fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides**

En el grupo con LES, el 91.8% de las mujeres recibieron tratamiento con HCQ y el 5.1% recibieron tratamiento con AZA durante los episodios de gestación. Además, una mujer con NL recibió tratamiento con tacrolimus a dosis de 3.5 mg/12 h a partir de la semana 29 de gestación por preeclampsia.

En el grupo con otras ERAS, el 76.2% de las mujeres recibieron tratamiento con HCQ y el 4.8% recibieron tratamiento con AZA durante los episodios de gestación. Dentro del grupo de mujeres con otras ERAS, una mujer diagnosticada de EspA recibió tratamiento con una terapia biológica anti-TNF alfa, exactamente etanercept a dosis de 50 mg una inyección subcutánea semanal.

En el grupo con AR, el 33.3% de las mujeres recibieron tratamiento con HCQ y el 16.7% recibieron tratamiento con AZA durante los episodios de gestación. Además 2 mujeres recibieron tratamiento con terapia biológica anti-TNF alfa, concretamente con certolizumab a dosis de 200 mg una inyección subcutánea cada dos semanas.

Las mujeres que recibieron tratamiento con corticoides orales en algún momento del episodio de gestación por brote de artritis o reactivación de la NL estaban diagnosticadas de AR, LES u otras ERAS. En orden descendente, el 50% de las mujeres con AR, el 32.9% de las mujeres con LES y el 14.3% de las mujeres con otras ERAS recibieron tratamiento con corticoides orales durante la atención en la CM.

<b>Tabla 20. Tratamientos recibidos durante los 198 episodios de gestación por patologías</b>						
Frecuencia (%)						
	ERAS				TH	p_valor*
	LES (n=73)	SAF PRIMARIO (n=57)	OTRAS ERAS (n=21)	AR (n=6)	TH PRIMARIAS (n=41)	
HBPM durante el embarazo	26 (35.6)	55 (96.5)	5 (23.8)	1 (16.7)	37 (90.2)	<0.001
HBPM puerperio	38 (52.1)	56 (98.2)	9 (42.9)	1 (16.7)	39 (95.1)	<0.001
AAS	33 (45.2)	52 (91.2)	7 (33.3)	0 (0)	19 (46.3)	<0.001
IGIV	3 (4.1)	3 (5.3)	0 (0)	0 (0)	10 (24.4)	0.004
HCQ	67 (91.8)	0 (0)	16 (76.2)	2 (33.3)	0 (0)	<0.001
AZA	10 (13.7)	0 (0)	1 (4.8)	1 (16.7)	0 (0)	0.002
TACROLIMUS	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NP
TB	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)	2 (33.3)	0 (0)	<0.001
CE	24 (32.9)	0 (0)	3 (14.3)	3 (50)	0 (0)	<0.001

\* Test chi cuadrado de Pearson y test exacto de Fisher.

**Tabla 20.** Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilias hereditarias (TH), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), artritis reumatoide (AR), heparina bajo peso molecular (HBPM), ácido acetilsalicílico (AAS), inmunoglobulinas intravenosa (IGIV), hidroxiclороquina (HCQ), azatioprina (AZA), no procede el cálculo del test estadístico porque la estructura de la tabla no lo permite (NP), terapia biológica (TB) y corticoides (CE).

#### **4.10. CARACTERÍSTICAS DE LOS 191 EPISODIOS DE GESTACIÓN EXITOSOS CON RN VIVOS DURANTE LA CM**

A continuación se detallan las características globales de los 191 (96.5%) episodios de gestación con un resultado gestacional exitoso con un RN vivo. En estos episodios de gestación se registró: la duración de la gestación, las características del RN, el tipo de parto, las complicaciones neonatales y las complicaciones maternas.

##### 4.10.1. Características de los recién nacidos

La edad gestacional media al momento del parto fue de 36.9 (DE 7.4) semanas de gestación y la media de días de gestación fue de 259.6 (DE 51.9) días. El peso medio de los RN fue de 2.817 (DE 938) gramos. El 51.8% fue de sexo femenino y el 48.2% de sexo masculino.

##### 4.10.2. Datos del parto

98 (51.3%) partos fueron eutócicos, 68 (35.6%) finalizaron en cesárea y 25 (13.1%) fueron partos instrumentales, en su mayoría por ventosas (56%). El motivo de finalización de la gestación mediante cesárea o parto instrumental fue debido en su mayoría a causas propiamente obstétricas y no por causas de la patología materna (96.3% frente al 3.7% respectivamente). Dentro de las causas obstétricas el 35.5% fue debido a no progresión o fracaso de la inducción, el 18.8% por ayuda en el expulsivo, el 17.6% por riesgo de pérdida del bienestar fetal, el 15.3% debido a mal posición fetal, el 9.4% debido a embarazo gemelar y el 3.6% por rotura prematura de membranas. Entre las causas maternas que provocaron partos no eutócicos se registraron el desarrollo de preeclampsia y una mujer con antecedentes de trasplante renal. El brote articular materno y la reactivación de la NL no fueron causas de cesáreas ni de partos instrumentales.

##### 4.10.3. Complicaciones neonatales

El 84.8% de los RN no presentaron complicaciones neonatales. Entre las complicaciones neonatales, 10 (5.2%) RN presentaron CIR y 22 (11.5%) prematuridad. No se registró ningún caso de lupus neonatal en el puerperio ni ningún caso de BCC evidenciado mediante los ecocardiogramas fetales realizados periódicamente a las madres con anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos.

##### 4.10.4. Complicaciones maternas

El 93.3% de las mujeres no presentaron complicaciones maternas. Entre las complicaciones maternas registramos: 10 (5.2%) episodios de preeclampsia, 1 (0.5%) brote articular, 1 (0.5%) hemorragia en el puerperio y 1 (0.5%) TVP en el puerperio.

Se realizó un análisis estadístico para comprobar si las 10 (5.2%) mujeres que habían desarrollado preeclampsia durante los episodios de gestación presentaban una mayor incidencia de CIR o prematuridad que las 181 (94.8%) mujeres que no habían desarrollado preeclampsia. De las 10 mujeres con preeclampsia, 9 (90%) mujeres no tuvieron RN con CIR frente a 1 (10%) mujer que tuvo un RN con CIR; por lo tanto no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la preeclampsia y el CIR ( $p_{\text{valor}} = 0.424$ ). En cambio, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la preeclampsia y la prematuridad ( $p_{\text{valor}} = 0.002$ ); ya que se registraron 5 (50%) mujeres con preeclampsia sin prematuridad y 5 (50%) mujeres con preeclampsia y RN prematuros.

## 4.11. CARACTERÍSTICAS DE LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN EXITOSOS CON RN VIVOS DURANTE LA CM POR GRUPOS DE PATOLOGÍAS

Seguidamente en la tabla 21 se detallan las características de los episodios de gestación exitosos con RN vivos por grupos de patologías maternas atendidos en la CM. Destacando:

### 4.11.1. Características de los recién nacidos

El grupo con LES y el grupo con TH primarias presentaron las edades gestacionales medias más bajas, 36.1 (DE 7.9) y 36.9 (DE 8.6) semanas de gestación, respectivamente. En cambio en el grupo con AR se registró la media de semanas de gestación más alta, siendo de 39 (DE 1.5) semanas. Respecto al peso de los RN, el peso medio de los RN en el grupo con LES fue de 2.873 (DE 643) gramos y en el grupo con TH primarias de 3.246 (DE 454) gramos.

En el análisis estadístico se encontró que existían diferencias estadísticamente significativas entre las semanas de gestación en estos grupos: LES y AR ( $p_{\text{valor}} = 0.039$ ), LES y otras ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.003$ ) y SAF y AR ( $p_{\text{valor}} = 0.040$ ). Así como diferencias estadísticamente significativas en el peso del RN entre el grupo con LES y el grupo con TH primarias ( $p_{\text{valor}} = 0.008$ ). Se ha comprobado que estas diferencias estadísticamente significativas se deben a las diferentes patologías estudiadas y no a las diferencias de edad en el primer embarazo de las mujeres evidenciada en la tabla 9.

### 4.11.2. Datos del parto

El parto eutócico fue la vía de parto predominante en todos los grupos de patologías maternas. En orden descendente el parto eutócico ocurrió en el 66.7% en el grupo con AR, en el 60% en el grupo con otras ERAS, en el 53.6% en el grupo con SAF primario, en el 48.7% en el grupo con TH primarias y en el 47.1% en el grupo con LES.

El porcentaje de partos finalizados en cesárea fue similar en todos los grupos de patologías maternas. En orden descendente: 38.5% en el grupo con TH primarias, 35.7% en el grupo con SAF primario y en el grupo con LES, 33.3% en el grupo con AR y 30% en el grupo con otras ERAS.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de vías de partos (eutócico, cesárea o instrumental) según la patología materna ( $p_{\text{valor}} = 0.967$ ).

Entre las causas maternas, como el desarrollo de preeclampsia o el antecedente de trasplante renal previo, que provocaron partos no eutócicos por grupos de patologías destaca el 7.1% en el grupo con LES y el 3.6% en el grupo con SAF primario.

### 4.11.3. Complicaciones neonatales

En orden descendente, no se registraron complicaciones neonatales en el 100% de los RN en el grupo con AR, en el 97.4% de los RN en el grupo con TH primarias, en el 95% de los RN en el grupo con otras ERAS, en el 80% de los RN en el grupo con LES y en el 76.8% de los RN en el grupo con SAF primario.

Las complicaciones neonatales por grupos de patologías maternas se exponen a continuación:

- En el grupo con AR no se registraron RN con CIR ni RN prematuros.
- En el grupo con TH primarias se registraron 2.6% de los RN con CIR y ningún RN prematuro.
- En el grupo con otras ERAS no se registró ningún RN con CIR, pero sí se registró el 5% de los RN prematuros.
- En el grupo con LES se registraron 4.3% de los RN con CIR y 17.1% de los RN prematuros.
- En el grupo con SAF primario se registraron 10.7% de los RN con CIR y 16.1% de los RN prematuros.
- En ningún grupo de patologías, se registraron casos de lupus neonatal ni BCC.

#### 4.11.4. Complicaciones maternas

En orden descendente, no se registraron complicaciones maternas en el 100% de las mujeres con AR y con otras ERAS, en el 97.4% de las mujeres con TH primarias, en el 94.4% de las mujeres con SAF primario y en el 87% de las mujeres con LES.

Las complicaciones maternas por grupos de patologías maternas se exponen a continuación:

- En el grupo con TH primarias 1 (2.6%) mujer presentó un episodio de TVP en el puerperio.
- En el grupo con SAF primario 3 (5.4%) mujeres presentaron preeclampsia durante el episodio de gestación atendido en la CM.
- En el grupo con LES 7 (10%) mujeres presentaron preeclampsia durante el episodio de gestación atendido en la CM, 1 (1.5%) mujer presentó un brote articular y 1 (1.5%) otra mujer una hemorragia en el puerperio.

Se realizó un análisis estadístico para comprobar si las 7 (10%) mujeres con LES que habían desarrollado preeclampsia durante los episodios de gestación presentaban una mayor incidencia de CIR o prematuridad que las 63 (90%) mujeres con LES que no habían desarrollado preeclampsia. De las 7 mujeres con LES y preeclampsia, 6 (85.7%) mujeres no tuvieron RN con CIR frente a 1 (14.3%) mujer que tuvo un RN con CIR; por lo tanto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la preeclampsia y el CIR en el grupo con LES ( $p_{\text{valor}} = 0.275$ ). Análogamente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la preeclampsia y la prematuridad en el grupo con LES ( $p_{\text{valor}} 0.092$ ); ya que se registraron 4 (57.1%) mujeres con preeclampsia sin prematuridad y 3 (42.9%) mujeres con preeclampsia y RN prematuros.

En cuanto a la mayor incidencia de CIR o prematuridad en el grupo con SAF primario y preeclampsia, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la preeclampsia y el CIR ( $p_{\text{valor}} = 1.000$ ); ya que de las 3 mujeres con preeclampsia ninguna tuvo un RN con CIR. Asimismo tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la preeclampsia y la prematuridad ( $p_{\text{valor}} = 0.064$ ); ya que se registró 1 (33.3%) mujer con preeclampsia sin prematuridad y 2 (66.7%) mujeres con preeclampsia y RN prematuros.

<b>Tabla 21. Características de los RN, tipo de parto, complicaciones neonatales y maternas por patologías</b>						
	ERAS				TH	p_valor*
	LES (n=70)	SAF PRIMARIO (n=56)	OTRAS ERAS (n=20)	AR (n=6)	TH PRIMARIAS (n=39)	
<b>Características de los RN, media (DE)</b>						
Semanas de gestación	36.1 (7.9)	37.4 (5.4)	37.5 (8.7)	39 (1.5)	36.9 (8.6)	<b>0.001**</b>
Peso en gramos	2873.9 (643.4)	3023.5 (569.2)	3126.8 (529.3)	2860 (508.2)	3246.4 (454.3)	<b>0.013***</b>
<b>Tipo de parto, frecuencia (%)</b>						
Parto Eutócico	33 (47.1)	30 (53.6)	12 (60)	4 (66.7)	19 (48.7)	0.967
Cesárea	25 (35.7)	20 (35.7)	6 (30)	2 (33.3)	15 (38.5)	
Parto Instrumental	12 (17.1)	6 (10.7)	2 (10)	0 (0)	5 (12.8)	
Patología materna no eutócico	5 (7.1)	2 (3.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Complicaciones neonatales, frecuencia (%)</b>						
CIR	3 (4.3)	6 (10.7)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0.376
Prematuridad	12 (17.1)	9 (16.1)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	<b>0.023</b>
BCC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
No complicaciones neonatales	56 (80)	43 (76.8)	19 (95)	6 (100)	38 (97.4)	<b>0.021</b>
<b>Complicaciones maternas, frecuencia (%)</b>						
Preeclampsia	7 (10)	3 (5.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.191
TVP puerperio	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0.376
No complicaciones maternas	61 (87)	53 (94.4)	20 (100)	6 (100)	38 (97.4)	0.213
*Test Kruskal-Wallis, test exacto de Fisher y test chi cuadrado de Pearson.						
**Existen diferencias sig. en las semanas de gestación en estos grupos: LES y AR, p_valor=0.039, LES y otras ERAS, p_valor=0.003 y SAF y AR, p_valor=0.040						
***Existen diferencias sig. en el peso de los RN en estos grupos: LES y TH, p_valor=0.008.						
<b>Tabla 21. Recién nacidos (RN), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), trombofilias hereditarias (TH), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), artritis reumatoide (AR), desviación estándar (DE), crecimiento intrauterino retardado (CIR), bloqueo cardíaco congénito (BCC) y trombosis venosa profunda (TVP).</b>						

A continuación se van a exponer los resultados de los episodios de gestación por grupos de patologías maternas con características intrínsecas de cada grupo:

#### **4.12.LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

Del total de nuestra cohorte, 49 (34.3%) mujeres pertenecían al grupo con LES. En este grupo registramos un total de 73 episodios de gestación durante la atención en la CM: 70 (95.9%) con un resultado gestacional exitoso con un RN vivo y 3 (4.1%) con un resultado gestacional adverso (1 aborto y 2 muertes fetales).

##### 4.12.1. Marcadores serológicos: características de las mujeres y de los episodios de gestación

En 2 episodios de gestación de mujeres con LES evidenciamos niveles altos de anticuerpos anti-dsADN y niveles bajos de C3 y C4. En cada una de estas 2 mujeres se registró un único episodio de gestación en la CM. Ambas estaban diagnosticadas de NL y finalizaron el episodio de gestación por cesárea. A continuación se describen las características de estas dos mujeres:

- Mujer 1: LES con anti-dsADN alto, C3 bajo y C4 bajo. Edad 34 años. Diagnóstico de NL. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h y corticoides orales manteniendo una dosis  $\leq 5$  mg/24h. Cesárea en la semana 37 + 2 días de gestación por fracaso de la inducción. RN viva con un peso de 2.050 gramos. No reactivación de la NL. No complicaciones maternas ni neonatales.
- Mujer 2: LES con anti-dsADN alto, C3 bajo y C4 bajo. Edad 36 años. Diagnóstico de NL. Anticuerpo anti-Ro/SSA positivo y SAF secundario con doble positividad de AAF (aCL y  $\beta$ -2GPI positivos) y AL negativo. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h, AZA 2 mg/kg/24h y corticoides orales llegando a subir la dosis hasta 17.5 mg/24h. En la semana 29 de gestación comenzó con proteinuria de hasta 900 mg/24h e HTA. Se diagnóstico de preeclampsia y se inició tratamiento con tacrolimus a dosis de 3.5 mg/12h. En la semana 30 + 3 días de gestación se realizó una cesárea por preeclampsia. RN viva con un peso de 1.000 gramos. No reactivación de la NL. Complicación materna con preeclampsia. Complicación neonatal con prematuridad.

En 4 episodios de gestación, de 2 mujeres con LES evidenciamos niveles bajos de C3 y C4 pero niveles normales de anticuerpos anti-dsADN. En una de estas mujeres se registró un resultado gestacional adverso, una muerte fetal, durante la CM y en la otra mujer se registraron 3 episodios de gestación durante la atención en la CM. A continuación se describen las características de estas dos mujeres:

- Mujer 1: LES con anti-dsADN normal, C3 bajo y C4 bajo. Edad 31 años. Diagnóstico de NL. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos y SAF secundario con triple positividad de AAF. No muertes fetales previas durante la atención estándar. Tratamiento con AAS 100 mg/24h y HCQ 200 mg/24h. No reactivación de la NL. Resultado gestacional adverso con una muerte fetal en la semana 27 + 4 días de gestación durante la atención en la CM.
- Mujer 2: LES con anti-dsADN normal, C3 bajo y C4 bajo durante sus 3 episodios de gestación atendidos en la CM. Diagnóstico de NL. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos. Diagnóstico de TH asociada a LES con una mutación heterocigota para el gen de la MTHFR. Seguidamente se exponen las características de cada episodio de gestación atendido en la CM:

- Episodio de gestación 1: edad 18 años. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h. Parto instrumental con ventosa en la semana 37 + 1 día de gestación por ayuda en el expulsivo. RN viva con un peso de 2.800 gramos. No reactivación de la NL. No complicaciones maternas ni neonatales.
- Episodio de gestación 2: edad 26 años. Tratamiento HCQ 200 mg/24h. Parto eutócico a las 38 semanas de gestación. RN vivo con un peso de 3.080 gramos. No reactivación de la NL. Complicación materna con preeclampsia en la semana 38 de gestación. No complicaciones neonatales.
- Episodio de gestación 3: edad 39 años. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, corticoides orales manteniendo una dosis  $\leq 5$  mg/24h, HBPM durante el episodio de gestación y en el puerperio durante 6 semanas a dosis de bemiparina 3.500 UI/24h. Cesárea en la semana 32 + 3 días de gestación por preeclampsia. RN viva con un peso de 1.240 gramos. No reactivación de la NL. Complicación materna con preeclampsia. Complicaciones neonatales con prematuridad y CIR.

En 3 episodios de gestación, de 2 mujeres diagnosticadas de LES evidenciamos niveles bajos de C4 únicamente, siendo los niveles de C3 y los niveles de anti-dsADN normales. En una de estas mujeres se registró un resultado gestacional adverso, una muerte fetal, durante la CM y en la otra mujer se registraron 2 episodios de gestación durante la atención en la CM. A continuación se describen las características de estas dos mujeres:

- Mujer 1: LES con anti-dsADN normal, C3 normal y C4 bajo. Edad 25 años. SAF secundario con triple positividad de AAF. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos. Antecedentes de 2 TVP y 1 aborto durante la atención estándar. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h, HBPM a dosis de enoxaparina 80 mg/24h y corticoides orales manteniendo una dosis  $\leq 5$  mg/24h. Resultado gestacional adverso con una muerte fetal en la semana 25 de gestación durante la atención en la CM.
- Mujer 2: LES con anti-dsADN normal, C3 normal y C4 bajo durante sus 2 episodios de gestación atendidos en la CM. Diagnóstico de NL. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos. Seguidamente se exponen las características de cada episodio de gestación:
  - Episodio de gestación 1: edad 24 años. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, HBPM en el episodio de gestación y en el puerperio durante 6 semanas a dosis de bemiparina 3.500 UI/24h. Parto instrumental en la semana 38 + 1 día de gestación con fórceps por acortamiento en el expulsivo. RN vivo con un peso de 3.860 gramos. No reactivación de la NL. No complicaciones maternas ni neonatales.
  - Episodio de gestación 2: edad 31 años. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h, HBPM en el episodio de gestación y en el puerperio durante 6 semanas a dosis de bemiparina 3.500 UI/24h. Parto instrumental en la semana 38 + 2 días de gestación con ventosa por ayuda en el expulsivo. RN vivo con un peso de 4.170 gramos. No reactivación de la NL. Complicación materna con una hemorragia en el puerperio. No complicaciones neonatales.



#### 4.12.2. Nefritis lúpica

Pertenecientes al grupo con LES, 15 (30.6%) mujeres estaban diagnosticadas de NL. Además de la NL estas mujeres presentaban otras comorbilidades asociadas: 2 (13.3%) mujeres estaban diagnosticadas de SS secundario con la positividad del anticuerpo anti-Ro/SSA, 2 (13.3%) mujeres estaban diagnosticadas de SAF secundario con triple positividad y 2 (13.3%) mujeres presentaban una TH asociada al LES. La edad media de estas mujeres fue de 31.82 (DE 5.1) años y además, 3 (20%) mujeres eran mayores de 35 años.

Referente a los resultados gestacionales adversos registrados durante la atención estándar, se registraron 4 (26.7%) abortos espontáneos en este perfil de mujeres. No se registraron muertes fetales. Tampoco se registraron casos de lupus neonatal, BCC ni episodios de TVP durante la atención estándar previa a la CM.

Durante la atención en la CM se registraron 22 episodios de gestación en mujeres con LES y NL. 21 (95.5%) episodios de gestación fueron exitosos con RN vivos; en cambio, 1 (4.5%) episodio de gestación tuvo un resultado gestacional adverso. El resultado gestacional adverso durante la CM fue una muerte fetal en la semana 27 + 4 días de gestación. 15 (68.1%) mujeres tuvieron 1 episodio de gestación, 5 (22.7%) mujeres tuvieron 2 episodios de gestación y 2 (9.2%) mujeres 3 episodios de gestación durante la CM.

En cuanto a los marcadores serológicos anti-dsADN, C3 y C4 en las mujeres con NL durante la atención en la CM evidenciamos que:

- 2 mujeres presentaron el anti-dsADN alto, C3 bajo y C4 bajo durante sus episodios de gestación. Una de estas mujeres no presentó reactivación de la NL, ni complicaciones maternas o neonatales. La otra mujer tampoco presentó reactivación de la NL, pero sí una complicación materna con preeclampsia y una complicación neonatal con prematuridad.
- 2 mujeres presentaron el anti-dsADN normal, C3 bajo y C4 bajo durante sus episodios de gestación. Una de ellas no presentó reactivación de la NL, pero sí un resultado gestacional adverso con una muerte fetal en la semana 27 + 4 días de gestación. La otra mujer tuvo 3 episodios de gestación durante la CM y en ninguno de ellos presentó reactivación de la NL, pero en dos de ellos presentó una complicación materna con preeclampsia y en uno de ellos complicaciones neonatales con prematuridad y CIR.
- 1 mujer presentó el anti-dsADN normal, C3 normal y C4 bajo durante sus 2 episodios de gestación durante la CM. No presentó reactivación de la NL, pero en uno de los episodios de gestación presentó una complicación materna con una hemorragia en el puerperio. No presentó complicaciones neonatales.

Los tratamientos recibidos en las mujeres con NL durante los 22 episodios de gestación atendidos en la CM se describen a continuación:

- 5 (22.7%) mujeres recibieron tratamiento con HBPM, el 95.5% a dosis de enoxaparina 40 mg/24h.
- 7 (31.8%) mujeres recibieron tratamiento con HBPM en el puerperio durante 6 semanas.
- 10 (45.5%) mujeres recibieron tratamiento con AAS a dosis de 100 mg/24h.
- 19 (86.4%) mujeres recibieron tratamiento inmunosupresor con HCQ a dosis de 200 mg/24h.

- 7 (31.8%) mujeres recibieron tratamiento inmunosupresor con AZA: 5 (90.9%) mujeres a dosis de 1mg/kg/24h y 2 (9.1%) mujeres a dosis de 2 mg/kg/24h.
- 1 (4.5%) mujer recibió tratamiento con tacrolimus a dosis de 3.5 mg/12h en la semana 29 de gestación al evidenciar proteinuria de hasta 900 mg/24h e HTA y ser diagnosticada de preeclampsia.
- 13 (59.1%) mujeres recibieron tratamiento con corticoides orales puntualmente a lo largo de los episodios de gestación: 12 (95.5%) mujeres recibieron una dosis menor de 5 mg/24h y 1 (4.5%) mujer una dosis de hasta 17.5 mg/24h.

Las características de los 21 episodios de gestación exitosos de mujeres con LES y NL se exponen seguidamente:

- La media de semanas de gestación al parto fue de 37.6 (DE 2.3) semanas y el peso medio del RN de 2.863 (DE 790) gramos.
- Los tipos de partos fueron: 5 (23.8%) eutócicos, 10 (47.6%) cesáreas y 6 (28.6%) partos instrumentales, siendo el 91% por ventosas. Las causas de partos no eutócicos fueron 12 (81.8%) por causas propiamente obstétricas y 4 (18.2%) por causas maternas debido al desarrollo de preeclampsia. Las causas obstétricas de partos no eutócicos fueron: 4 (18.2%) ayuda en el expulsivo, 4 (18.2%) no progresión, 3 (13.6%) riesgo de pérdida del bienestar fetal y 1 (4.5%) por mal posición fetal.
- No se registraron complicaciones neonatales en 18 (81.8%) RN durante la atención en la CM. Las complicaciones neonatales que se registraron fueron: 2 (9.1%) RN con CIR y 3 (13.6%) RN con prematuridad. No se registraron casos de lupus neonatal ni BCC.
- No se registraron complicaciones maternas en 16 (72.7%) mujeres durante la atención en la CM. Las complicaciones maternas que se registraron fueron: 4 (18.2%) mujeres desarrollaron preeclampsia, 1 (4.5%) mujer presentó una hemorragia en el puerperio y 1 (4.5%) mujer presentó un brote articular. No se registraron episodios de TVP.

#### 4.12.3. Embarazos gemelares

En el grupo con LES se registraron 2 embarazos gemelares durante la atención en la CM, considerando cada RN como un episodio de gestación diferente tal y como se describe a continuación:

- Mujer 1: LES con marcadores serológicos negativos durante el embarazo gemelar. Edad 19 años. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos.
  - Episodio de gestación gemelar 1: tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h y HBPM en el puerperio durante 6 semanas a dosis de enoxaparina 40 mg/24h. Cesárea en la semana 37 de gestación por embarazo gemelar. RN vivo con un peso de 2.610 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales.
  - Episodio de gestación gemelar 2: tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h y HBPM en el puerperio durante 6 semanas a dosis de enoxaparina 40 mg/24h. Cesárea en la semana 37 de



gestación por embarazo gemelar. RN vivo con un peso de 2.730 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales.

- Mujer 2: LES con marcadores serológicos negativos durante el embarazo gemelar. Edad 35 años. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB negativos.
  - Episodio de gestación gemelar 1: tratamiento con HCQ 200 mg/24h. Cesárea en la semana 27 + 2 días de gestación por embarazo gemelar. RN viva con un peso de 910 gramos. No complicaciones maternas. Complicación neonatal con prematuridad.
  - Episodio de gestación gemelar 2: tratamiento con HCQ 200 mg/24h. Cesárea en la semana 27 + 2 días de gestación por embarazo gemelar. RN viva con un peso de 875 gramos. No complicaciones maternas. Complicación neonatal con prematuridad.

#### 4.12.4. Resultados gestacionales adversos en mujeres con LES durante la CM

Los 3 resultados gestacionales adversos registrados en el grupo con LES durante la atención en la CM ocurrieron en mujeres diagnosticadas de LES y SAF secundario:

- Muerte fetal en la semana 27 + 4 días de gestación. LES y SAF secundario con triple positividad de AAF. Diagnóstico de NL. Edad 31 años. No muertes fetales previas durante la atención estándar. Tratamiento con AAS 100 mg/24h y HCQ 200 mg/24h.
- Muerte fetal en la semana 25 de gestación. LES y SAF secundario con triple positividad de AAF. Edad 25 años. Antecedentes de 2 TVP y 1 aborto durante la atención estándar. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h, HBPM a dosis de enoxaparina 80 mg/24h y corticoides orales manteniendo una dosis menor o igual a 5 mg/24h.
- Aborto en la semana 10 de gestación. LES y SAF secundario con triple positividad de AAF. Edad 40 años. Anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos. Antecedentes de 2 abortos durante la atención estándar. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h y HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h.

#### 4.13. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Del total de mujeres de la cohorte, 48 (33.6%) mujeres estaban diagnosticadas de SAF. 40 mujeres con SAF primario y 8 mujeres con SAF secundario a LES. Dentro del grupo de las mujeres con SAF primario, 5 mujeres presentaban un SAF trombótico y 35 mujeres un SAF obstétrico. 10 (25%) mujeres con SAF primario presentaban además una TH asociada al SAF.

##### 4.13.1. Episodios de gestación en SAF primario y secundario

Se registraron un total de 66 episodios de gestación en el total de SAF. Exactamente 57 (86.4%) en el grupo con SAF primario y 9 (13.6%) en el grupo con SAF secundario a LES. En la tabla 22 se exponen los episodios de gestación en función de la positividad de los AAF.

Destacando que de los 66 episodios de gestación registrados en el total de SAF, 39 (59.1%) presentaban el AL positivo: 30 (52.6%) de ellos en el grupo con SAF primario y 9 (100%) en el grupo con SAF secundario a LES.

<b>Tabla 22: Episodios de gestación totales, en el grupo SAF primario y secundario a LES en función de la positividad de los AAF</b>						
<b>Frecuencia (%)</b>						
	AL		aCL IgG	aCL IgM	$\beta$ -2GPI IgG	$\beta$ -2GPI IgM
Total E. Gestación (n=66)	39 (59.1)		26 (39.4)	28 (42.4)	12 (18.2)	20 (30.3)
E. Gestación SAF primario (n=57)	30 (52.6)		18 (31.6)	24 (42.1)	8 (14)	16 (28.1)
E. Gestación SAF secundario (n=9)	9 (100)		8 (88.9)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (44.4)
<b>Titulación</b>						
Total E. Gestación (n=66)			14 (21.2)	9 (13.6)	4 (6.1)	8 (12.1)
E. Gestación SAF primario (n=57)		<b>20-40</b>	10 (17.5)	5 (8.8)	3 (5.3)	5 (8.8)
E. Gestación SAF secundario (n=9)			4 (44.4)	4 (44.4)	1 (11.1)	3 (33.3)
Total E. Gestación (n=66)			12 (18.2)	19 (28.8)	8 (12.1)	12 (18.2)
E. Gestación SAF primario (n=57)		<b><math>\geq 40</math></b>	8 (14)	19 (33.3)	5 (8.8)	11 (19.3)
E. Gestación SAF secundario (n=9)			4 (44.4)	0 (0)	3 (33.3)	1 (11.1)

**Tabla 22.** Síndrome antifosfolípido (SAF), lupus eritematoso sistémico (LES), anticuerpos antifosfolípidos (AAF), anticoagulante lúpico (AL), anticardiolipina isotipo IgG (aCL IgG), anticardiolipina isotipo IgM (aCL IgM), anti- $\beta$ 2-glicoproteína isotipo IgG ( $\beta$ -2GPI IgG), anti- $\beta$ 2-glicoproteína isotipo IgM ( $\beta$ -2GPI IgM) y episodio de gestación (E. Gestación).

#### 4.13.2. Resultados gestacionales adversos en SAF primario y secundario durante la CM

En el total de SAF se registraron 62 episodios de gestación exitosos durante la atención en la CM, es decir, el 93.9% de los episodios de gestación tuvieron como resultado gestacional exitoso con un RN vivo. En cambio, se registraron 4 (6.1%) resultados gestacionales adversos en el total de SAF durante la atención en la CM.

A continuación se detallan los 4 resultados gestacionales adversos registrados durante la atención en la CM en el total de SAF, destacando que el 100% de los resultados gestacionales adversos ocurrieron en mujeres con triple positividad de AAF:

- Grupo con SAF primario: 1 aborto en la semana 8 de gestación. Edad  $\geq 35$  años. Triple positividad de AAF. Antecedentes de 2 abortos durante la atención estándar. Tratamiento con AAS 100 mg/24h y HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h.
- Grupo con SAF secundario a LES:
  - Muerte fetal en la semana 27 + 4 días de gestación. Edad 31 años. Triple positividad de AAF. No muertes fetales previas durante la atención estándar. Tratamiento con AAS 100 mg/24h y HCQ 200 mg/24h.
  - Muerte fetal en la semana 25 de gestación. Edad 25 años. Triple positividad de AAF. Antecedentes de 2 TVP y 1 aborto durante la atención estándar. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h, HBPM a dosis de enoxaparina 80 mg/24h y corticoides orales manteniendo una dosis  $\leq 5$  mg/24h.
  - Aborto en la semana 10 de gestación. Edad 40 años. Triple positividad de AAF. Antecedentes de 2 abortos durante la atención estándar. Tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h y HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h.

Comparando los antecedentes de resultados gestacionales adversos durante la atención estándar previa en el total de SAF con los resultados gestacionales adversos durante la CM. Registramos que 39 (81.3%) mujeres habían presentado resultados gestacionales adversos durante la atención estándar y sólo 4 (6.1%) mujeres durante la atención en la CM. En consecuencia, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 75% menos de resultados gestacionales adversos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [62-88] ( $p_{\text{valor}} < 0.000$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.33 IC 95% [1.14-1.61] mujeres para evitar un aborto ( $p_{\text{valor}} < 0.000$ ).

#### 4.13.3. Doble y triple positividad de AAF

Registramos 11 mujeres (22.9%) con doble positividad para AAF pertenecientes al grupo con SAF primario. Y 15 (31.3%) mujeres con triple positividad para AAF: 8 (53.5%) pertenecían al grupo con SAF primario y 7 (46.7%) al grupo con SAF secundario a LES. Las características basales de las mujeres con doble y triple positividad se exponen en la tabla 23, destacando que las mujeres con triple positividad pertenecientes al grupo con SAF secundario a LES presentaban otras comorbilidades importantes. Se registraron 2 (13.3%) mujeres con triple positividad y TH asociada al SAF, así como otras 2 (13.3%) mujeres con triple positividad y diagnóstico de NL.

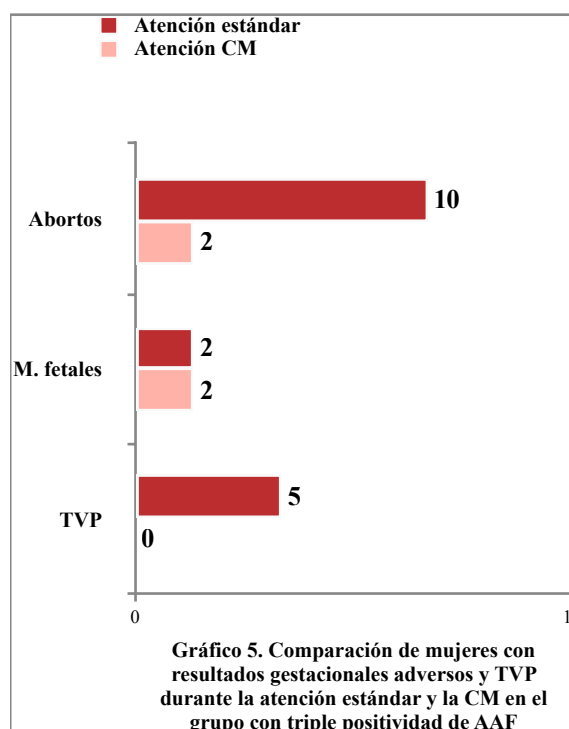
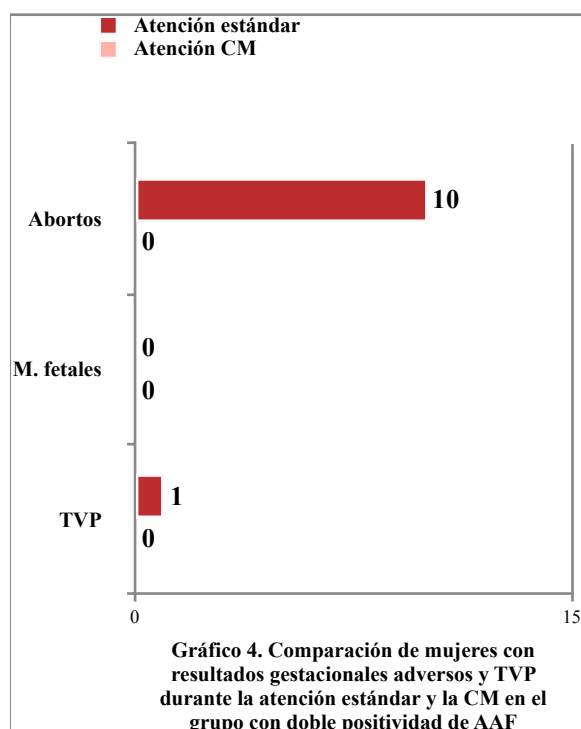
En cuanto a los resultados gestacionales adversos durante la atención estándar en este perfil de mujeres registramos que 10 (90.9%) mujeres con doble positividad habían presentado abortos espontáneos de repetición con una media de 2.9 (DE 2.1) abortos por mujer durante la atención estándar. Y en las mujeres con triple positividad 12 (80%) mujeres habían presentado resultados gestacionales adversos durante la atención estándar, 10 (66.7%) de estas mujeres habían presentado abortos espontáneos, con una media de 1.9 (DE 2.3) abortos por mujer y 2 (12.3%) mujeres habían presentado muertes fetales durante la atención estándar.

<b>Tabla 23. Características de las mujeres con doble y triple positividad de AAF</b>			
<b>Frecuencia (%)</b>			
	<b>DOBLE POSITIVIDAD (n=11)</b>	<b>TRIPLE POSITIVIDAD (n=15)</b>	<b>p_valor*</b>
SAF primario	11 (100)	8 (53.3)	<b>0.010</b>
SAF secundario a LES	0 (0)	7 (46.7)	
Edad $\geq$ 35 años	5 (45.5)	7 (46.7)	1.000
Edad al primer embarazo, media (DE)	35.2 (5.3)	33.3 (5.6)	0.403
TH asociada a SAF	0 (0)	2 (13.3)	0.492
NL	0 (0)	2 (13.3)	0.492
Anti-Ro/SSA positivo	0 (0)	3 (20)	0.238
Anti-La/SSB positivo	0 (0)	1 (6.7)	1.000
<b>Mujeres que han sufrido durante la atención estándar, frecuencia (%)</b>			
Abortos atención estándar	10 (90.9)	10 (66.7)	0.197
Media de abortos (DE) atención estándar	2.9 (2.1)	1.9 (2.3)	0.118
Muertes fetales atención estándar	0 (0)	2 (13.3)	0.492
TVP atención estándar	1 (9.1)	5 (33.3)	0.197
*Test exacto de Fisher, test chi-cuadrado con corrección de continuidad de Yates, test t-Student y U de Mann-Whitney.			
<b>Tabla 23. Anticuerpos antifosfolípidos (AAF), síndrome antifosfolípido (SAF), lupus eritematoso sistémico (LES), desviación estándar (DE), trombofilia hereditaria (TH), nefritis lúpica (NL) y trombosis venosa profunda (TVP).</b>			

Respecto a los episodios de gestación durante la atención en la CM en este perfil de mujeres, se registraron 17 episodios de gestación en las mujeres con doble positividad y SAF primario. Y 20 episodios de gestación en las mujeres con triple positividad: 12 (60%) ocurrieron en el grupo con SAF primario y 8 (40%) en el grupo con SAF secundario a LES.

El 100% de los episodios de gestación de las mujeres con doble positividad fueron exitosos con RN vivos. Mientras que de los 20 episodios de gestación que se registraron en las mujeres con triple positividad: 16 (80%) gestaciones fueron exitosas con RN vivos pero 4 (20%) gestaciones tuvieron resultados gestacionales adversos durante la atención en la CM (las características de estos 4 resultados gestacionales adversos se detallan en el apartado anterior titulado “4.13.2 Resultados gestacionales adversos en SAF primario y secundario durante la CM”).

En los gráficos 4 y 5 y en la tabla 24 se comparan los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales) y los episodios de TVP durante la atención estándar y durante la atención en la CM en los grupos con doble y triple positividad de AAF. La atención en la CM redujo en un mayor porcentaje, medido por la RAR, los resultados gestacionales adversos en el grupo con doble positividad frente al grupo con triple positividad. Tal y como se detalla a continuación, en el grupo con doble positividad, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 91% menos de resultados gestacionales adversos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR IC 95% [74-100] ( $p_{\text{valor}} = 0.004$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.10 IC 95% [0.93-1.35] mujeres para evitar un resultado gestacional adverso ( $p_{\text{valor}} = 0.004$ ). En cambio, en el grupo con triple positividad, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 53% menos de resultados gestacionales adversos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [24-84] ( $p_{\text{valor}} = 0.026$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.88 IC 95% [1.20-4.32] mujeres para evitar un resultado gestacional adverso ( $p_{\text{valor}} = 0.026$ ).



**Tabla 24. Comparación resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM con doble y triple positividad de AAF**

Mujeres que han sufrido, frecuencia (%)						
	DOBLE POSITIVIDAD AAF			TRIPLE POSITIVIDAD AAF		
	ATENCIÓN ESTÁNDAR	ATENCIÓN CM	p_valor*	ATENCIÓN ESTÁNDAR	ATENCIÓN CM	p_valor*
Resultados gestacionales adversos	10 (90.9)	0 (0)		11 (73.33)	4 (26.6)	
RAR	91 [74-100]		<b>0.004</b>	53 [23-84]		<b>0.026</b>
NNT	1.10 [0.93-1.35]			1.88 [1.20-4.32]		
Abortos	10 (90.9)	0 (0)		10 (66.7)	2 (13.3)	
RAR	91 [74-100]		<b>0.004</b>	53 [24-83]		<b>0.026</b>
NNT	1.10 [0.93-1.35]			1.88 [1.12-4.18]		
Muertes fetales	0 (0)	0 (0)		2 (13.3)	2 (13.3)	
RAR	NP		NP	NP		NP
NNT	NP			NP		
TVP	1 (9.1)	0 (0)		5 (33.3)	0 (0)	
RAR	NP		NP	33 [9-57]		0.073
NNT	NP			3 [1.75-10.55]		

\*Test de McNemar.

**Tabla 24.** Trombosis venosa profunda (TVP), consulta multidisciplinar (CM), anticuerpos antifosfolípidos (AAF), reducción absoluta del riesgo (RAR), número necesario a tratar (NNT) y no procede el cálculo del test estadístico porque la estructura de la tabla no lo permite (NP).





En la tabla 25 se exponen las características de los episodios de gestación exitosos en las mujeres con doble y triple positividad de AAF. Destacando que:

- El tratamiento recibido durante los episodios de gestación en este perfil de mujeres fue en más del 90% HBPM y/o AAS. Además 3 mujeres recibieron tratamiento con IgIV.
- En el grupo con triple positividad de AAF se registró una edad gestacional media al momento del parto menor que en el grupo con doble positividad: 37 (DE 2.7) frente a 38.4 (DE 1.7) semanas de gestación respectivamente ( $p_{\text{valor}} = 0.263$ ). Además, el peso medio de los RN fue también menor en el grupo con triple positividad, 2.659 (DE 793) gramos, que en el grupo con doble positividad que fue de 3.141 (DE 613) gramos ( $p_{\text{valor}} = 0.062$ ).
- Por otra parte, en el grupo con triple positividad de AAF se registraron más cesáreas que en el grupo con doble positividad: 8 (50%) frente a 5 (29.4%) respectivamente ( $p_{\text{valor}} = 0.512$ ).
- Se registraron más complicaciones neonatales en el grupo con triple positividad: 2 (12.5%) RN con CIR y 5 (31.3%) con prematuridad; frente al 0% de RN con CIR y 2 (11.8%) RN prematuros en el grupo con doble positividad. En conclusión, el 62.5% y el 88.2% de los RN de mujeres con triple y doble positividad, respectivamente, no presentaron complicaciones neonatales ( $p_{\text{valor}} = 0.118$ ).
- De igual manera, se registraron más complicaciones maternas en el grupo con triple positividad, ya que se desarrollaron 2 (12.5%) episodios de preeclampsia y en el grupo con doble positividad ninguna mujer desarrolló preeclampsia (0%) ( $p_{\text{valor}} = 0.227$ ).

<b>Tabla 25. Características de los episodios de gestación exitosos con doble y triple positividad de AAF</b>			
	<b>DOBLE POSITIVIDAD (n=17)</b>	<b>TRIPLE POSITIVIDAD (n=16)</b>	<b>p_valor*</b>
<b>Tratamiento durante los episodios de gestación, frecuencia (%)</b>			
HBPM durante el embarazo	16 (94.1)	15 (93.8)	1.000
HBPM puerperio	17 (100)	16 (100)	0.485
AAS	16 (94.1)	16 (100)	1.000
IgIV	1 (5.9)	2 (12.5)	0.601
<b>Características del RN, media (DE)</b>			
Semanas de gestación	38.4 (1.7)	37 (2.7)	0.263
Peso en gramos	3141.2 (613.1)	2659 (793)	0.062
<b>Tipo de parto, frecuencia (%)</b>			
Eutócico	10 (58.8)	7 (43.8)	0.512
Cesárea	5 (29.4)	8 (50)	
Instrumental	2 (11.8)	1 (6.3)	
<b>Complicaciones neonatales, frecuencia (%)</b>			
CIR	0 (0)	2 (12.5)	0.227
Prematuridad	2 (11.8)	5 (31.3)	0.225
No complicaciones neonatales	15 (88.2)	10 (62.5)	0.118
<b>Complicaciones maternas, frecuencia (%)</b>			
Preeclampsia	0 (0)	2 (12.5)	0.227
No complicaciones maternas	17 (100)	14 (87.5)	0.227
*Test exacto de Fisher, test U de Mann-Whitney y test t-Student.			
<b>Tabla 25:</b> Anticuerpos antifosfolípidos (AAF), heparina bajo peso molecular (HBPM), ácido acetilsalicílico (AAS), inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), recién nacido (RN), desviación estándar (DE) y crecimiento intrauterino retardado (CIR).			

#### 4.14.OTRAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Del total de nuestra cohorte, 17 (11.8%) mujeres pertenecían al grupo con otras ERAS. Dentro del grupo con otras ERAS distinguimos 9 (52.9%) mujeres diagnosticadas de SS primario, 7 (41.2%) de EITC y 1 (5.9%) de EspA.

Durante la atención en la CM se registraron 21 episodios de gestación, 20 (95.2%) con resultados gestacionales exitosos con un RN y 1 (4.8%) episodio de gestación con un resultado gestacional adverso. Tabla 26.

<b>Tabla 26. Total mujeres y episodios de gestación en el grupo con otras ERAS</b>				
<b>Frecuencia (%)</b>				
	<b>SS primario</b>	<b>EITC</b>	<b>EspA</b>	<b>p_valor*</b>
Total mujeres, (n=17)	9 (52.9)	7 (41.2)	1 (5.9)	-
Total E. Gestación, (n=21)	13 (61.9)	7 (33.3)	1 (4.8)	-
E. Gestación con RN, (n=20)	12 (60)	7 (35)	1 (5)	1.000
E. Gestación con aborto, (n=1)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
* Test exacto de Fisher.				
<i>Tabla 26. Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), síndrome de Sjögren (SS), enfermedad indeterminada del tejido conectivo (EITC), espondiloartritis (EspA), episodio de gestación (E. Gestación) y recién nacido (RN).</i>				

##### 4.14.1. Síndrome de Sjögren

El grupo con SS primario estaba compuesto por 9 (52.9%) mujeres que tuvieron 13 episodios de gestación durante la CM. 12 (92.3%) episodios de gestación tuvieron resultados exitosos con un RN vivo y 1 (7.7%) episodio de gestación un resultado gestacional adverso. El resultado gestacional adverso que se registró fue un aborto en la semana 10 de gestación en una mujer diagnosticada de SS y TH asociada al SS con alteración heterocigota del gen de la MTHFR y de la proteína S.

Dentro del grupo con SS primario destacamos que 2 mujeres tuvieron 3 episodios de gestación durante la CM:

- Mujer 1: SS primario. Antecedentes de 2 abortos durante la atención estándar. Anticuerpos anti-Ro/SSA positivos (anti-Ro/SSA 52Kd) y anti-La/SSB positivos. En los 3 episodios de gestación durante el seguimiento en la CM se realizaron ecocardiogramas fetales periódicos sin hallazgos de alteraciones cardíacas fetales. A continuación se describen las características de cada episodio de gestación:

- Episodio de gestación 1: edad 29 años. Tratamiento HCQ 200 mg/24h. Parto eutócico en la semana 40 + 3 días de gestación. RN vivo con un peso de 3.070 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales. No datos de lupus neonatal ni BCC.
  - Episodio de gestación 2: edad 32 años. Tratamiento HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h y HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h durante 6 semanas en el puerperio. Parto eutócico en la semana 41 + 1 día de gestación. RN vivo con un peso de 3.540 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales. No datos de lupus neonatal ni BCC.
  - Episodio de gestación 3: edad 37 años. Tratamiento HCQ 200 mg/24h, AAS 100mg/24h y HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h durante 6 semanas en el puerperio. Parto eutócico en la semana 39 de gestación. RN viva con un peso de 2.920 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales. No datos de lupus neonatal ni BCC.
- Mujer 2: SS primario y TH asociada con alteración heterocigota del gen de la MTHFR y de la proteína S. Antecedentes de 1 aborto y 1 TVP antes de la CM. Anticuerpo anti-Ro/SSA positivo (anti-Ro/SSA 52Kd). En los 3 episodios de gestación durante el seguimiento en la CM se realizaron ecocardiogramas fetales periódicos sin hallazgos de alteraciones cardíacas fetales. Seguidamente se describen las características de cada episodio de gestación:
- Episodio de gestación 1: edad 26 años. Tratamiento HCQ 200 mg/24h, HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h durante el embarazo y durante 6 semanas en el puerperio. Parto instrumental con ventosa por no progresión en la semana 40 + 1 día de gestación. RN viva con un peso de 3.560 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales. No datos de lupus neonatal ni BCC.
  - Episodio de gestación 2: edad 29 años. Tratamiento HCQ 200 mg/24h, HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h durante el embarazo. Resultado gestacional adverso con un aborto en la semana 10 de gestación.
  - Episodio de gestación 3: edad 30 años. Tratamiento HCQ 200 mg/24h, AAS 100 mg/24h y HBPM a dosis de enoxaparina 40 mg/24h durante el embarazo y durante 6 semanas en el puerperio. Parto eutócico en la semana 40 + 1 día de gestación. RN vivo con un peso de 3.840 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales. No datos de lupus neonatal ni BCC.

#### 4.14.2. Enfermedad indeterminada del tejido conectivo

Las 7 mujeres diagnosticadas de EITC tuvieron 7 episodios de gestación durante la CM, siendo exitosos con RN vivos el 100% de los episodios de gestación. No se registró ningún resultado gestacional adverso en este grupo. Dentro del grupo con EITC destacamos:

- 1 mujer había presentado 3 episodios de TVP durante la atención estándar, aunque el estudio de SAF y de TH fue negativo. Durante el episodio de gestación atendido en la CM, esta mujer recibió tratamiento con AAS 100 mg/24h junto con HBPM a dosis de bemiparina 10.000 UI/24h durante el embarazo y en el puerperio. Además puntualmente recibió tratamiento con corticoides orales a dosis de 2.5 mg/24h. Parto eutócico en la semana 36 de gestación. RN vivo con un peso de 2.360 gramos. No se registraron complicaciones maternas. Complicación neonatal con prematuridad. No datos de lupus neonatal ni BCC.



- En total 3 mujeres con EITC tenían antecedentes de abortos durante la atención estándar, sin embargo, durante la atención en la CM no se registró ningún resultado gestacional adverso.
- 4 mujeres diagnosticadas de EITC tenían el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo por lo que durante los episodios de gestación recibieron tratamiento con HCQ 200 mg/24h. Además, una de ellas también recibió tratamiento con AZA a dosis de 1mg/kg/24h.
- Respecto al tipo de parto, 3 partos fueron eutócicos, 3 partos por cesárea y 1 parto instrumental con fórceps. Los motivos de los partos por cesárea o instrumentales fueron por no progresión o por ayuda en el expulsivo.
- Respecto a las complicaciones neonatales, 1 RN fue prematuro; en cambio, en el resto de RN no se registraron complicaciones neonatales.
- No se registraron complicaciones maternas en ninguno de los episodios de gestación atendidos en la CM.

#### 4.14.3. Espondiloartritis

La mujer de 42 años con diagnóstico de EspA HLA-B27 positivo presentaba uveítis de repetición y episodios de lumbalgia inflamatoria. Ambos síntomas se controlaron durante el episodio de gestación en la CM con terapia biológica anti-TNF alfa, concretamente etanercept 50 mg semanal hasta el segundo trimestre de gestación. Parto eutócico en la semana 42 de gestación. RN viva con un peso de 3.120 gramos. No se registraron complicaciones maternas ni neonatales.

#### 4.15. ARTRITIS REUMATOIDE

En el grupo con AR registramos 6 (el 4.2% del total de la cohorte) mujeres diagnosticadas de AR y durante la CM tuvieron 6 episodios de gestación. Las características de este grupo se detallan a continuación:

- Una mujer de 37 años presentó los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB positivos por ello, recibió tratamiento HCQ 200 mg/24h. Fin del episodio de gestación por cesárea en la semana 38 de gestación por fracaso de la inducción. RN vivo con un peso de 2.860 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales. No datos de lupus neonatal ni BCC.
- Una mujer de 36 años presentaba antecedentes de 2 abortos durante la atención estándar. Se le realizó el estudio de SAF siendo negativo y el estudio de TH asociadas a AR siendo positivo con la mutación heterocigota para el gen de la MTHFR y heterocigota para el gen de la protrombina. Esta mujer recibió tratamiento con HCQ 200 mg/24h, AZA a dosis de 1 mg/kg/24h, HBPM a dosis de enoxaparina 60 mg/24h durante la gestación y durante 6 semanas en el puerperio. Durante la evolución de su gestación estuvo en tratamiento con corticoides orales puntualmente a dosis de 2.5 mg/24h por brote articular. Parto eutócico en la semana 37 + 3 días de gestación. RN vivo con un peso de 3.200 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales.
- Dos mujeres recibieron tratamiento biológico con anti-TNF alfa durante la atención en la CM:
  - Mujer 1: edad 40 años. Recibió tratamiento con certolizumab 200 mg cada 2 semanas hasta el segundo trimestre de gestación y puntualmente recibió tratamiento con corticoides orales a dosis de 5 mg/24h. Parto eutócico en la semana 38 +1 día de gestación. RN vivo con un peso de 3.210 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales.
  - Mujer 2: edad 38 años. Antecedentes de 1 aborto previo durante la atención estándar, siendo el estudio de SAF y TH negativos. Recibió tratamiento con etanercept 50 mg semanal hasta el segundo trimestre de gestación, no tomó corticoides orales a lo largo de la gestación. Parto eutócico en la semana 40 + 2 días de gestación. RN viva con 2.950 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales.
- Dos mujeres no recibieron ningún tipo de tratamiento inmunosupresor durante la atención en la CM:
  - Mujer 1: edad 35 años. No recibió tampoco tratamiento con corticoides orales. Parto eutócico en la semana 40 de gestación. RN vivo con un peso de 3.440 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales.
  - Mujer 2: edad 34 años. Recibió puntualmente tratamiento con corticoides orales a dosis de 5 mg/24h por brote articular. Cesárea en la semana 41 + 4 días de gestación por riesgo de pérdida del bienestar fetal. RN viva con 2.740 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales.

#### 4.16. TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

En esta cohorte registramos 55 mujeres diagnosticadas de TH, diferenciando dos grupos: 31 (56.4%) mujeres con TH primarias y 24 (43.6%) mujeres con TH asociadas a ERAS. Los tipos de mutaciones tanto de las TH primarias como de las TH asociadas a ERAS se muestran en la tabla 27. Algunas mujeres presentaban una única mutación y otras mujeres mutaciones múltiples.

<b>Tabla 27. Tipos de mutaciones de las TH primarias y TH asociadas a ERAS</b>			
<b>Frecuencia (%)</b>			
	<b>TH PRIMARIAS (n=31)</b>	<b>TH ASOCIADAS A ERAS (n=24)</b>	<b>p_valor*</b>
Heterocigota gen MTHFR	16 (51.6)	12 (50)	<b>0.017</b>
Heterocigota factor XII	3 (9.7)	4 (16.7)	
Heterocigota gen protrombina	0 (0)	4 (16.7)	
Déficit proteína S	1 (3.2)	3 (12.5)	
Heterocigota gen MTHFR y homocigota factor XII	9 (29.1)	0 (0)	
Heterocigota gen MTHFR y heterocigota gen protrombina	1 (3.2)	0 (0)	
Heterocigota factor XII y heterocigota gen protrombina	1 (3.2)	0 (0)	
Heterocigota factor V Leiden	0 (0)	1 (4.2)	
* Test exacto de Fisher.			
<b>Tabla 27. Trombofilias hereditarias (TH), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) y metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).</b>			

Durante la atención en la CM se registraron 75 episodios de gestación entre las mujeres diagnosticadas de TH tanto primarias como asociadas a ERAS. 72 (96%) episodios de gestación fueron exitosos y 3 (4%) episodios de gestación tuvieron un resultado gestacional adverso con un aborto. Sin embargo, durante la atención estándar previa a la CM 36 mujeres diagnosticadas de TH habían presentado abortos espontáneos. Es decir, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 65% menos de abortos espontáneos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [52-79] (p\_valor = 0.000). Y según el NNT, habría que tratar a 1.53 IC 95% [1.27-1.92] mujeres para evitar un aborto (p\_valor = 0.000).

A continuación se describen por separado ambos grupos de TH.

#### 4.16.1. Trombofilias hereditarias primarias

Del total de nuestra cohorte, 31 (21.7%) mujeres pertenecían al grupo con TH primarias. En este grupo registramos un total de 41 episodios de gestación durante la atención en la CM: 39 (95.1%) con un resultado gestacional exitoso con un RN vivo y 2 (4.9%) con un resultado gestacional adverso con un aborto en la semana 8 y otro en la semana 10 de gestación. 9 (29%) mujeres tuvieron dos embarazos durante la atención en la CM.

Durante la atención estándar previa a la CM 23 mujeres diagnosticadas de TH primarias habían presentado abortos espontáneos. Es decir, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 71% menos de abortos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [54-88] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.41 IC 95% [1.14-1.86] mujeres para evitar un aborto espontáneo ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ).

#### 4.16.2. Trombofilias hereditarias asociadas a ERAS

Del total de nuestra cohorte, 24 (16.8%) mujeres pertenecían al grupo con TH asociadas a ERAS. Identificamos a 10 (41.7%) mujeres con TH asociadas a SAF, 10 (41.7%) mujeres con TH asociadas a LES, 3 (12.5%) mujeres con TH asociadas a otras ERAS y 1 (4.1%) mujer con una TH asociada a AR.

En este grupo registramos un total de 34 episodios de gestación durante la atención en la CM: 33 (97.1%) con un resultado gestacional exitoso con un RN vivo y 1 (2.9%) con un resultado gestacional adverso, un aborto en la semana 10 de gestación. La mujer que presentó el aborto estaba diagnosticada de TH asociada al SS. 6 (25%) mujeres tuvieron dos embarazos y 2 (8.3%) tuvieron 3 embarazos durante la atención en la CM.

Durante la atención estándar previa a la CM 13 mujeres diagnosticadas de TH asociadas a ERAS habían presentado abortos espontáneos. Es decir, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se registró un 54% menos de abortos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [33-75] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.85 IC 95% [1.33-3.04] mujeres para evitar un aborto espontáneo ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ).

Seguidamente, se compararon ambos grupos de TH atendiendo a las características de las mujeres, a los resultados gestacionales adversos y a los episodios de TVP durante la atención estándar y durante la CM. Además se compararon las características de los episodios de gestación exitosos de ambos grupos de TH.

#### 4.16.3. Comparación de las características de las mujeres con TH primarias y con TH asociadas a ERAS

En la tabla 28 se exponen las características basales de las mujeres pertenecientes a los distintos grupos de TH durante la CM. Destacando que el 54.8% de las mujeres con TH primarias tenían una edad mayor de 35 años en el momento de la concepción, frente al 33.3% de las mujeres con TH asociadas a ERAS; siendo estas diferencias no estadísticamente significativas ( $p_{\text{valor}} = 0.188$ ).

Durante la atención estándar previa a la CM se registraron más resultados gestacionales adversos en el grupo con TH primarias en comparación con el grupo de TH asociadas a ERAS. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, tal y como se describe a continuación. En el grupo de las TH primarias el 74.2% de las mujeres presentaron abortos espontáneos durante la atención estándar frente al 54.2% de las mujeres con TH asociadas a ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.249$ ). De igual manera, el 9.7% de las



mujeres con TH primarias presentaron muertes fetales durante la atención estándar, en cambio en el grupo de las TH asociadas a ERAS no se registraron muertes fetales durante la atención estándar ( $p_{\text{valor}} = 0.248$ ).

También se registraron más episodios de TVP durante la atención estándar en el grupo con TH primarias en comparación con el grupo con TH asociadas a ERAS: 16.1% episodios de TVP frente a 4.2% episodios de TVP respectivamente ( $p_{\text{valor}} = 0.249$ ).

<b>Tabla 28. Características basales de las mujeres durante la CM con TH primarias y TH asociadas a ERAS</b>			
<b>Frecuencia (%)</b>			
	<b>TH PRIMARIAS (n=31)</b>	<b>TH ASOCIADAS A ERAS (n=24)</b>	<b>p_valor*</b>
TH asociadas a SAF	0 (0)	10 (41.7)	<b>0.000</b>
TH asociadas a SS	0 (0)	2 (8.3)	0.186
TH asociadas a LES	0 (0)	10 (41.7)	<b>0.000</b>
NL	0 (0)	2 (8.3)	0.186
Edad $\geq$ 35 años	17 (54.8)	8 (33.3)	0.188
Edad al primer embarazo, media (DE)	34.9 (4.9)	32.5 (5.9)	0.110
<b>Mujeres que han sufrido durante la atención estándar, frecuencia (%)</b>			
Abortos atención estándar	23 (74.2)	13 (54.2)	0.249
Muertes fetales atención estándar	3 (9.7)	0 (0)	0.248
TVP atención estándar	5 (16.1)	1 (4.2)	0.249
*Test exacto de Fisher, test chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates y test t-Student.			
<b>Tabla 28.</b> Trombofilias hereditarias (TH), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), síndrome antifosfolípido (SAF), síndrome de Sjögren (SS), lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica (NL), desviación estándar (DE) y trombosis venosa profunda (TVP).			

#### 4.16.4. Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM entre las TH primarias y las TH asociadas a ERAS

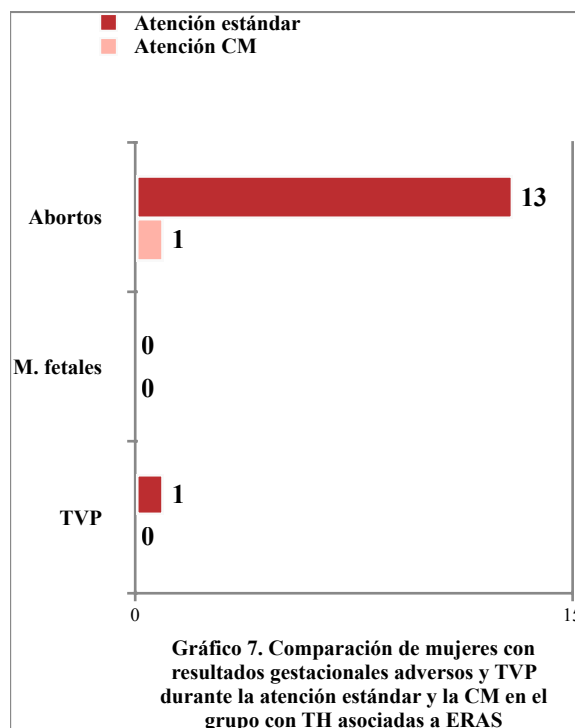
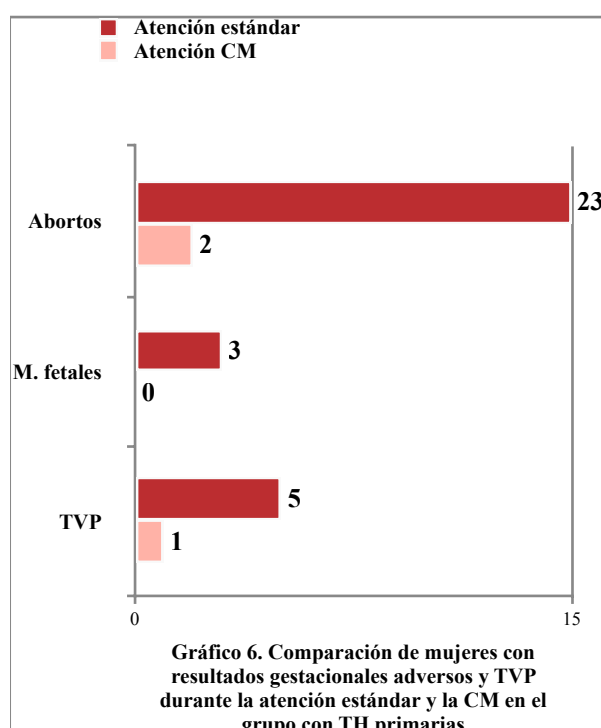
En los gráficos 6 y 7 y en la tabla 29 se muestran la comparación de los abortos, muertes fetales y TVP, medidos según la RAR y el NNT, durante la atención estándar previa y durante la CM en el total de TH, en el grupo con TH primarias y en el grupo con TH asociadas a ERAS.

Durante la atención en la CM, ocurrieron 2 abortos en el grupo con TH primarias y 1 aborto en el grupo con TH asociadas a ERAS. Pero al presentar las mujeres con TH primarias más antecedentes de abortos durante la atención estándar, la RAR fue mayor y el NNT menor en el grupo con TH primarias en comparación con las TH asociadas a ERAS.

En el grupo con TH primarias, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 71 abortos espontáneos, según la RAR, IC 95% [54-88] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). Y en el grupo con TH asociadas a ERAS, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 54 abortos espontáneos, según la RAR, IC 95% [33-75] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ).

No se registraron casos de muertes fetales durante la atención en la CM en el total de TH. En el grupo con TH primarias sí que ocurrieron 3 casos de muertes fetales durante la atención estándar, en consecuencia por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 10 muertes fetales, según la RAR, IC 95% [0-20] ( $p_{\text{valor}} = 0.250$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 10.33 IC 95% [4.98-Infinito] mujeres para evitar una muerte fetal ( $p_{\text{valor}} = 0.250$ ).

Respecto a los episodios de TVP, se registró un caso de TVP en el puerperio de una mujer con TH primaria durante la atención en la CM. Sin embargo, durante la atención estándar previa ocurrieron 5 episodios de TVP en las mujeres con TH primarias. Por tanto, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 13 episodios de TVP, según la RAR, IC 95% [0-27] ( $p_{\text{valor}} = 0.219$ ). No se registró ningún episodio de TVP en el grupo con TH asociadas a ERAS durante la CM.



**Tabla 29. Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y durante la CM en el total de TH (n = 55), TH primarias (n = 31) y TH asociadas a ERAS (n = 24).**

Mujeres que han sufrido, frecuencia (%)									
	TOTAL TH (n=55)		P_ valor *	TH PRIMARIAS (n=31)		P_ valor *	TH ASOCIADAS A ERAS (n=24)		P_ valor *
	ESTÁNDAR	CM		ESTÁNDAR	CM		ESTÁNDAR	CM	
Abortos	36 (65.5)	3 (5.5)		23 (74.2)	2 (6.5)		13 (54.2)	1 (4.2)	
RAR	65 IC [52-79]		<b>0.000</b>	71 IC [54-88]		<b>0.000</b>	54 IC [33-75]		<b>0.000</b>
NNT	1.53 IC [1.27-1.92]			1.41 IC [1.14-1.86]			1.85 IC [1.33-3.04]		
Muertes fetales	3 (5.5)	0 (0)		3 (9.7)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
RAR	NP		NP	10 IC [0-20]		0.250	NP		NP
NNT	NP			10.33 IC [4.98-Inf]			NP		
TVP	6 (10.9)	1 (1.8)		5 (16.1)	1 (3.2)		1 (4.2)	0 (0)	
RAR	9 IC [0-18]		0.130	13 IC [0-27]		0.219	NP		NP
NNT	11 IC [5.54-787.94]			7.7 IC [36-Inf]			NP		

\*Test de McNemar.

**Tabla 29.** Trombosis venosa profunda (TVP), consulta multidisciplinar (CM), trombofilias hereditarias (TH), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), reducción absoluta del riesgo (RAR), número necesario a tratar (NNT), intervalo de confianza (IC), no procede el cálculo del test estadístico porque la estructura de la tabla no lo permite (NP) e infinito (Inf).

#### 4.16.5. Comparación de las características de los episodios de gestación exitosos entre las TH primarias y las TH asociadas a ERAS

Los tratamientos comunes recibidos durante los episodios de gestación atendidos en la CM en ambos grupos de TH fueron la HBPM durante el embarazo y el puerperio, el AAS y la IgIV. Resaltando que la HBPM en el puerperio la recibieron el 100% de las mujeres con TH primarias frente al 81.8% de las mujeres con TH asociadas a ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.007$ ). De igual manera, el tratamiento con IgIV fue administrado en un mayor porcentaje en las mujeres con TH primarias en comparación con las mujeres con TH asociadas a ERAS, 24.4% frente al 3%, respectivamente ( $p_{\text{valor}} = 0.017$ ). Tabla 30.

Las mujeres del grupo con TH asociadas a ERAS recibieron además tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad y corticoides, el 60.6% de las mujeres recibieron tratamiento con HCQ ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ), el 9.1% tratamiento con AZA ( $p_{\text{valor}} = 0.091$ ) y el 15.2% tratamiento con corticoides orales ( $p_{\text{valor}} = 0.017$ ).

La media de semanas de gestación al momento del parto fue mayor en el grupo con TH asociadas a ERAS en comparación con el grupo con TH primarias, 38 (DE 1.8) y 36 (DE 8.6) semanas de gestación, respectivamente; siendo estas diferencias no estadísticamente significativas ( $p_{\text{valor}} = 0.164$ ). En cambio, el peso de los RN fue mayor en el grupo con TH primarias 3.246 (DE 454) gramos frente al peso de los RN del grupo con TH asociadas a ERAS, 2.940 (DE 532) gramos; siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p_{\text{valor}} = 0.013$ ).

Respecto al tipo de parto, ya sea eutócico, cesárea o instrumental no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

El 97.4% de los RN de mujeres con TH primarias no presentaron complicaciones neonatales frente al 75.8% de los RN de mujeres con TH asociadas a ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.009$ ). Siendo la prematuridad la complicación neonatal en la cual se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, 0% de RN prematuros en el grupo con TH primarias en comparación con el 18.2% de RN prematuros en el el grupo con TH asociadas da ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.007$ ).

Análogamente, el 97.4% de las mujeres con TH primarias no presentaron complicaciones maternas frente al 87.9% de las mujeres con TH asociadas a ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.172$ ). Siendo la preeclampsia la complicación materna en la cual se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, 0% de casos de preeclampsia en el grupo con TH primarias en comparación con el 12.2% de casos de preeclampsia en el grupo con TH asociadas a ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.040$ ).

<b>Tabla 30. Características de los episodios de gestación exitosos en las TH primarias y TH asociadas a ERAS</b>			
	<b>TH PRIMARIAS (n=39)</b>	<b>TH ASOCIADAS A ERAS (n=33)</b>	<b>p_valor*</b>
<b>Tratamiento durante los episodios de gestación, frecuencia (%)</b>			
HBPM embarazo	37 (90.2)	26 (78.8)	0.338
HBPM puerperio	39 (100)	27 (81.8)	<b>0.007</b>
AAS	19 (46.3)	17 (51.5)	0.828
IgIV	10 (24.4)	1 (3)	<b>0.017</b>
HCQ	0 (0)	20 (60.6)	<b>0.000</b>
AZA	0 (0)	3 (9.1)	0.091
Corticoides	0 (0)	5 (15.2)	<b>0.017</b>
<b>Características del RN, media (DE)</b>			
Semanas de gestación	36 (8.6)	38 (1.8)	0.164
Peso en gramos	3246.4 (454.3)	2940 (532.6)	<b>0.013</b>
<b>Tipo de parto, frecuencia (%)</b>			
Eutócico	19 (48.7)	18 (54.5)	0.570
Cesárea	15 (38.5)	9 (27.3)	
Instrumental	5 (12.8)	6 (18.2)	
Patología materna no eutócico	0 (0)	1 (3)	1.000
<b>Complicaciones neonatales, frecuencia (%)</b>			
CIR	1 (2.6)	4 (12.1)	0.172
Prematuridad	0 (0)	6 (18.2)	<b>0.007</b>
No complicaciones neonatales	38 (97.4)	25 (75.8)	<b>0.009</b>
<b>Complicaciones maternas, frecuencia (%)</b>			
Preeclampsia	0 (0)	4 (12.1)	<b>0.040</b>
TVP puerperio	1 (2.6)	0 (0)	1.000
No complicaciones maternas	38 (97.4)	29 (87.9)	0.172
*Test exacto de Fisher, test chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates, test U de Mann-Whitney y test chi-cuadrado de Pearson.			
<i>Tabla 30. Trombofilias hereditarias (TH), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), heparina bajo peso molecular (HBPM), ácido acetilsalicílico (AAS), inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), hidroxiclороquina (HCQ), azatioprina (AZA), recién nacido (RN), desviación estándar (DE), crecimiento intrauterino retardado (CIR) y trombosis venosa profunda (TVP).</i>			

## 4.17. MUJERES CON POSITIVIDAD PARA ANTI-RO/SSA Y ANTI-LA /SSB

### 4.17.1. Grupos de patologías

Del total de la cohorte, registramos 33 (23.1%) mujeres con el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo. En función del grupo de patología materna al que pertenecían, presentaban la siguiente distribución (Tabla 31):

- Grupo con LES: 19 (38.8%) mujeres. Destacando que dentro del grupo con LES, 5 (10.2%) mujeres estaban diagnosticadas de SS secundario a LES.
- Grupo con otras ERAS: 13 (76.5%) mujeres. Distinguiendo 9 (69.2%) mujeres con SS y 4 (30.8%) mujeres con EITC.
- Grupo con AR: 1 (16.7%) mujer.

### 4.17.2. Episodios de gestación

Durante la atención en la CM se registraron un total de 47 (23.7%) episodios de gestación en este perfil de mujeres con positividad para anti-Ro/SSA, 45 (95.7%) de estas mujeres presentaban positividad para el anticuerpo anti-Ro/SSA 52Kd. Como antecedentes previos, una mujer diagnosticada de LES había presentado un RN con un BCC durante la atención estándar. En cambio, durante la atención en la CM no se registró ningún caso de lupus neonatal ni BCC. Atendiendo a la patología materna se registraron (Tabla 31):

- En el grupo con LES se registraron 29 (61.7%) episodios de gestación.
- En el grupo con otras ERAS 17 (36.2%) episodios de gestación, identificando 13 (76.5%) episodios de gestación en las mujeres con SS y 4 (23.5%) episodios de gestación en las mujeres con EITC.
- En el grupo con AR 1 (2.1%) episodio de gestación.

Respecto al tratamiento con HCQ, en 45 (95.7%) episodios de gestación las mujeres portadoras del anticuerpo anti-Ro/SSA recibieron tratamiento con HCQ a dosis de 200 mg/24h. Únicamente durante 2 (4.3%) episodios de gestación dos mujeres no recibieron tratamiento con HCQ. El motivo por el cual estas dos mujeres, con el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo, no recibieron tratamiento con HCQ en sus episodios de gestación fue la intolerancia hacia el fármaco. Sin embargo, durante la CM sí se les realizaron ecocardiogramas fetales periódicos y no se evidenciaron datos sugerentes de BCC fetal en ningún caso. Seguidamente se detallan las características de estos 2 episodios de gestación que no recibieron tratamiento con HCQ:

- Mujer 1: SS primario. Edad 41 años. Anticuerpos anti-Ro/SSA (52Kd y 60Kd) y anti-La/SSB positivos. No recibió ningún tratamiento durante la CM. Fin del episodio de gestación por cesárea en la semana 38 + 2 días de gestación por fracaso de la inducción. RN viva con un peso de 3.050 gramos. No complicaciones maternas ni neonatales. No datos de lupus neonatal ni BCC.
- Mujer 2: EITC. Edad 26 años. Anticuerpo anti-Ro/SSA 52Kd positivo. Antecedentes de 3 TVP durante la atención estándar con diagnóstico de TH asociada a la EITC. Tratamiento con AAS 100 mg/24h junto con HBPM a dosis de bemiparina 10.000 UI/24h durante el embarazo y en el puerperio. Además puntualmente

recibió tratamiento con corticoides orales a dosis de 2.5 mg/24h. Parto eutócico en la semana 36 de gestación. RN vivo con un peso de 2.360 gramos. No se registraron complicaciones maternas. Complicación neonatal con prematuridad. No datos de lupus neonatal ni BCC.

<b>Tabla 31: Episodios de gestación de mujeres con positividad para anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB</b>						
<b>Frecuencia (%)</b>						
	<b>Total Anti-Ro/SSA</b>	<b>Anti-Ro/SSA 52</b>	<b>Anti-Ro/SSA 60</b>	<b>Doble positividad: Anti-Ro/SSA 52 y 60</b>	<b>Anti-La/SSB</b>	<b>Doble positividad: anti-Ro/SSA y anti-La/SSB</b>
<b>LES (n=29)</b>	29 (100)	27 (93.1)	8 (27.6)	6 (20.7)	5 (17.2)	3 (10.3)
<b>Otras ERAS (n=17)</b>	17 (100)	17 (100)	4 (23.5)	6 (35.3)	6 (35.3)	6 (35.3)
SS primarios (n=13)	13 (100)	13 (100)	3 (23.1)	5 (38.5)	6 (46.2)	6 (46.2)
EITC (n=4)	4 (100)	4 (100)	1 (25)	1 (25)	0 (0)	0 (0)
<b>AR (n=1)</b>	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
<b>Total E. Gestación (n=47)</b>	47 (100)	45 (95.7)	13 (27.7)	13 (27.7)	11 (23.4)	9 (19.1)

*Tabla 31. Lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), síndrome de Sjögren (SS), enfermedad indeterminada del tejido conectivo (EITC), artritis reumatoide (AR) y episodio de gestación (E. Gestación).*

#### 4.18. TROMBOFILIAS ADQUIRIDAS Y HEREDITARIAS

Registramos un total de 93 mujeres diagnosticadas de alguna trombofilia adquirida o hereditaria. 48 (51.6%) mujeres pertenecían al grupo con SAF tanto primario como secundario a LES, además dentro de las mujeres con SAF existían 10 mujeres diagnosticadas de SAF y que además presentaban una TH asociada. Y 45 (48.4%) mujeres pertenecientes al grupo con TH distinguiendo 31 mujeres con TH primarias, 10 mujeres con TH asociadas a LES, 3 mujeres con TH asociadas a otras ERAS y 1 mujer con una TH asociada a AR.

Durante la atención en la CM registramos 129 episodios de gestación entre el grupo con SAF y el grupo de TH. 66 (51.2%) episodios de gestación en el grupo con SAF y 63 (48.8%) episodios de gestación en el grupo con TH. De los 129 episodios de gestación, 122 (94.6%) tuvieron un resultado gestacional exitoso con un RN vivo y 7 (5.4%) un resultado gestacional adverso: 4 en el grupo con SAF y 3 en el grupo con TH. En el grupo con SAF se registraron 2 abortos y 2 muertes fetales y en el grupo con TH 3 abortos.

##### 4.18.1. Comparación de las características de las mujeres con SAF y TH

En la tabla 32 se exponen las características basales durante la CM de las mujeres diagnosticadas de SAF y TH. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de mujeres que estaban diagnosticadas de NL entre ambos grupos de patologías ( $p_{\text{valor}} = 1.000$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad mayor de 35 años ni respecto a la media de edad de las mujeres en el primer embarazo entre los grupos con SAF y con TH ( $p_{\text{valor}} = 1.000$  y  $p_{\text{valor}} = 0.631$ , respectivamente).

En cuanto a los resultados gestacionales adversos durante la atención estándar previa a la CM, registramos que el 81.3% de las mujeres diagnosticadas de SAF habían presentado abortos espontáneos frente al 66.7% de mujeres diagnosticadas de TH, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p_{\text{valor}} = 0.171$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de muertes fetales entre ambos grupos de patologías, 4.2% en el grupo con SAF y 6.7% en el grupo con TH ( $p_{\text{valor}} = 0.671$ ).

De igual modo, los episodios de TVP durante la atención estándar registrados en ambos grupos fueron 16.7% en el grupo con SAF y 13.3% en el grupo con TH, diferencias que tampoco alcanzaron la significación estadística ( $p_{\text{valor}} = 0.874$ ).



<b>Tabla 32. Características basales de las mujeres durante la CM con SAF y TH</b>			
<b>Frecuencia (%)</b>			
	<b>SAF (n=48)</b>	<b>TH (n=45)</b>	<b>p_valor*</b>
NL	2 (4.2)	2 (4.4)	1.000
Edad $\geq$ 35 años	23 (47.9)	21 (46.7)	1.000
Edad en el primer embarazo, media (DE)	34.2 (5.0)	33.7 (5.7)	0.631
<b>Mujeres que han sufrido durante la atención estándar, frecuencia (%)</b>			
Abortos atención estándar	38 (79.2)	27 (60)	0.171
Media abortos atención estándar (DE)	2.33 (1.89)	2.09 (2.08)	0.390
Muertes fetales atención estándar	2 (4.2)	3 (6.7)	0.671
TVP atención estándar	8 (16.7)	6 (13.3)	0.874
*Test exacto de Fisher, test chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates, test U de Mann-Whitney y test t-Student.			
<b>Tabla 32.</b> Síndrome antifosfolípido (SAF), trombofilia hereditaria (TH), nefritis lúpica (NL), desviación estándar (DE) y trombosis venosa profunda (TVP).			

#### 4.18.2. Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y la CM entre el SAF y las TH

En la tabla 33 y en los gráficos 8 y 9 se muestran la comparación de los abortos, muertes fetales y TVP, medidos según la RAR y el NNT, durante la atención estándar previa y durante la CM en el total de SAF y en el total de TH.

Durante la atención en la CM, ocurrieron 2 abortos en el grupo con SAF y 3 abortos en el grupo con TH. En consecuencia, la RAR fue mayor y el NNT menor en el grupo con SAF en comparación con las TH.

En el grupo con SAF, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 79 abortos espontáneos, según la RAR, IC 95% [67-91] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). Y en el grupo con TH, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 60 abortos espontáneos, según la RAR, IC 95% [44-76] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.26 IC 95% [1.10-1.48] mujeres para evitar un aborto ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ) en el grupo con SAF y a 1.67 IC 95% [1.32-2.25] mujeres para evitar un aborto ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ) en el grupo con TH.

Se registraron 2 casos de muertes fetales durante la atención estándar en el total de SAF, así como otros 2 casos de muertes fetales durante la atención en la CM. En el grupo con TH no se registró ningún caso de muerte fetal durante la CM.

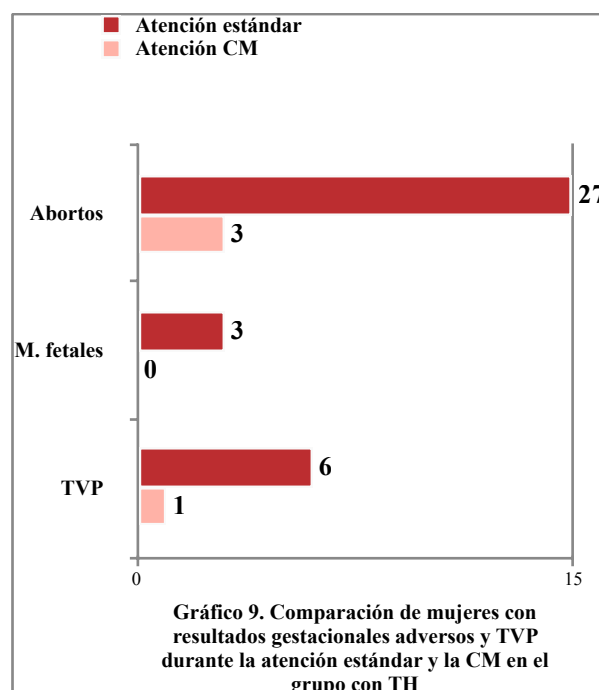
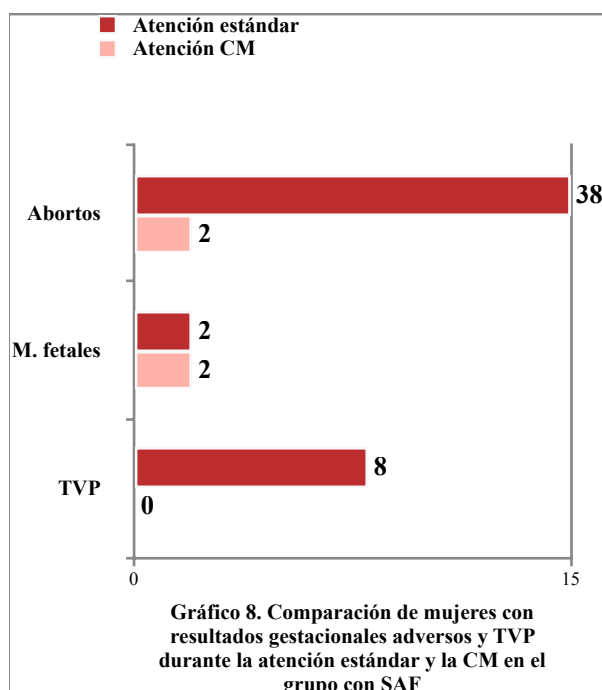
Respecto a los episodios de TVP, no se registró ningún caso de TVP durante la atención en la CM en el grupo con SAF. Pero sí se registró un caso de TVP durante la CM en el grupo con TH. Por tanto, en el grupo con SAF, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 17 episodios de TVP, según la RAR, IC 95% [6-27] (p\_valor = 0.013). Y en el grupo con TH por cada 100 mujeres se evitaron 11 episodios de TVP, según la RAR, IC 95% [0-22] (p\_valor 0.130).

**Tabla 33. Comparación de los resultados gestacionales adversos y TVP durante la atención estándar y durante la CM en el total de trombofilias adquiridas y hereditarias (n = 93), total SAF (n = 48) y total TH (n = 45).**

Mujeres que han sufrido, frecuencia (%)									
	TOTAL SAF Y TOTAL TH (n=93)		P_valor *	TOTAL SAF (n=48)		P_valor *	TOTAL TH (n=45)		P_valor *
	ESTÁNDAR	CM		ESTÁNDAR	CM		ESTÁNDAR	CM	
Abortos	65 (69.9)	5 (5.4)		38 (79.2)	2 (4.2)		27 (60)	3 (6.7)	
RAR	69 IC [59-79]		<b>0.000</b>	79 IC [67-91]		<b>0.000</b>	60 IC [44-76]		<b>0.000</b>
NNT	1.45 IC [1.27-1.70]			1.26 IC [1.10-1.48]			1.67 IC [1.32-2.25]		
Muertes fetales	5 (5.4)	2 (2.2)		2 (4.2)	2 (4.2)		3 (6.7)	0 (0)	
RAR	NP		NP	NP		NP	NP		NP
NNT	NP			NP			NP		
TVP	14 (15.1)	1 (1.1)		8 (16.7)	0 (0)		6 (13.3)	1 (2.2)	
RAR	14 IC [6-22]		<b>0.001</b>	17 IC [6-27]		<b>0.013</b>	11 IC [0-22]		0.130
NNT	7.15 IC [4.64-15.59]			6.0 IC [3.68-16.33]			9.0 IC [4.56-350.49]		

\*Test de McNemar.

**Tabla 33.** Trombosis venosa profunda (TVP), consulta multidisciplinar (CM), trombofilias hereditarias (TH), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), reducción absoluta del riesgo (RAR), número necesario a tratar (NNT), intervalo de confianza (IC) y no procede el cálculo del test estadístico porque la estructura de la tabla no lo permite (NP).



#### 4.18.3. Comparación de las características de los episodios de gestación exitosos entre el SAF y las TH

En cuanto a los tratamientos recibidos durante los episodios de gestación atendidos en la CM, se registraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con la administración de la HBPM en el puerperio, el AAS y la HCQ. Tal y como se detalla seguidamente, el 98.4% de las mujeres diagnosticadas de SAF recibieron tratamiento con HBPM en el puerperio frente al 90% de las mujeres con TH ( $p_{\text{valor}} = 0.059$ ). De igual manera, las mujeres con SAF recibieron en mayor porcentaje tratamiento con AAS durante la CM que las mujeres con TH, el 91.9% frente al 40%, respectivamente ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). En cuanto al tratamiento con HCQ, el 33.3% de las mujeres con TH lo recibieron frente al 8.1% de las mujeres con SAF ( $p_{\text{valor}} = 0.001$ ). Tabla 34.

Respecto a la media de semanas de gestación al momento del parto, el peso en gramos del RN y el tipo de parto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de patologías ( $p_{\text{valor}} = 0.146$ ,  $p_{\text{valor}} = 0.079$  y  $p_{\text{valor}} = 0.494$ , respectivamente).

El 90% de los RN de las mujeres con TH no presentaron complicaciones neonatales frente al 74.2% de los RN de las mujeres con SAF ( $p_{\text{valor}} = 0.042$ ). A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de CIR y prematuridad entre ambos grupos de patologías, sí que se registró un mayor porcentaje de estas complicaciones neonatales en el grupo con SAF. En el grupo con SAF se registró un 9.7% de CIR y un 19.4% de prematuridad, en comparación con el 3.3% de CIR y el 8.3% de prematuridad del grupo con TH ( $p_{\text{valor}} = 0.273$  y  $p_{\text{valor}} = 0.135$ , respectivamente).

En referencia a las complicaciones maternas, éstas fueron similares en ambos grupos. El 91.7% de las mujeres con TH no presentaron complicaciones maternas frente al 91.9% de las mujeres con SAF ( $p_{\text{valor}} = 1.000$ ).

<b>Tabla 34. Características de los episodios de gestación exitosos en SAF y TH</b>			
	<b>SAF (n=62)</b>	<b>TH (n=60)</b>	<b>p_valor*</b>
<b>Tratamiento durante los episodios de gestación, frecuencia (%)</b>			
HBPM embarazo	58 (93.5)	50 (83.3)	0.137
HBPM puerperio	61 (98.4)	54 (90.0)	<b>0.059</b>
AAS	57 (91.9)	24 (40.0)	<b>0.000</b>
IgIV	4 (6.5)	9 (15.0)	0.216
HCQ	5 (8.1)	20 (33.3)	<b>0.001</b>
AZA	1 (1.6)	3 (5.0)	0.361
Corticoides	1 (1.6)	5 (8.3)	0.111
<b>Características del RN, media (DE)</b>			
Semanas de gestación	37.9 (2.1)	38.5 (1.6)	0.146
Peso en gramos	2975.7 (650.6)	3132.3 (507.3)	0.079
<b>Tipo de parto, frecuencia (%)</b>			
Eutócico	33 (53.2)	31 (51.7)	0.494
Cesárea	23 (37.1)	19 (31.7)	
Instrumental	6 (9.7)	10 (16.7)	
Patología materna no eutócico	3 (4.8)	1 (1.7)	0.618
<b>Complicaciones neonatales, frecuencia (%)</b>			
CIR	6 (9.7)	2 (3.3)	0.273
Prematuridad	12 (19.4)	5 (8.3)	0.135
No complicaciones neonatales	46 (74.2)	54 (90.0)	<b>0.042</b>
<b>Complicaciones maternas, frecuencia (%)</b>			
Preeclampsia	5 (8.1)	4 (6.7)	1.000
TVP puerperio	0 (0)	1 (1.7)	0.492
No complicaciones maternas	57 (91.9)	55 (91.7)	1.000
*Test exacto de Fisher, test chi-cuadrado de corrección de continuidad de Yates, test U de Mann-Whitney y test chi-cuadrado de Pearson.			
<i>Tabla 34. Trombofilias hereditarias (TH), enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS), heparina bajo peso molecular (HBPM), ácido acetilsalicílico (AAS), inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), hidroxiquina (HCQ), azatioprina (AZA), recién nacido (RN), desviación estándar (DE), crecimiento intrauterino retardado (CIR) y trombosis venosa profunda (TVP).</i>			



# CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

## **5. DISCUSIÓN**

¿Es compatible el embarazo en una mujer con una ERAS o una TH primaria? Tradicionalmente se desaconsejaba el embarazo en este perfil de mujeres debido a la alta tasa de morbi-mortalidad tanto materna como fetal (108). Aunque hoy en día el manejo de estos embarazos sigue siendo complejo, han aumentado el número de episodios de gestación finalizados con éxito. Esto es debido a los avances científicos en el tratamiento de estas patologías y al manejo especializado de estos episodios de gestación, en muchos casos a través de la formación de CM integradas por reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos (96, 108).

El registro preconcepcional de los resultados gestacionales adversos durante la atención estándar ayudó a estratificar el riesgo, planificar el embarazo y evaluar la seguridad farmacológica durante la atención en la CM. La recomendación principal era la remisión clínica o la baja actividad de las ERAS durante los seis meses anteriores a la concepción con fármacos seguros, siendo éste uno de los criterios de inclusión.

Este estudio pretende dar a conocer que la atención en la CM mejora los resultados gestacionales exitosos, reduce los resultados gestacionales adversos y reduce las complicaciones materno-fetales en mujeres con ERAS y TH primarias. Los datos obtenidos demuestran que esta mejora de los resultados gestacionales exitosos en un perfil de mujeres con embarazos de alto riesgo obstétrico tiene su base en la atención por un equipo multidisciplinar y en la aplicación de un seguimiento y tratamiento individualizado a cada mujer durante su episodio de gestación. De modo que, estos resultados apoyan la hipótesis de trabajo planteada inicialmente.

A lo largo del presente estudio se han ido comparando los resultados gestacionales adversos durante la atención estándar previa y durante la atención en la CM de las mismas mujeres cuantificados a través de porcentajes, la RAR y el NNT. Durante esta investigación, hemos observado los datos a favor de la atención en la CM. Presentar los resultados como diferencias de riesgos a través de la RAR hace que los beneficios de la atención en la CM sean más fáciles de comparar con la atención estándar previa. Y calcular el NNT contribuye a medir las personas que son necesarias tratar en la CM para obtener beneficios. De esta manera, el cálculo de la RAR y el NNT nos ayuda a determinar la importancia clínica de los resultados de este estudio. Así como a contribuir a la misión fundamental de los estudios de investigación clínica que es facilitar las decisiones de la práctica clínica, en este caso fomentando la atención en las CM de las mujeres embarazadas con ERAS y TH primarias.

Es importante recordar que la atención en la CM funcionaba a través de un circuito de atención preferente entre diferentes especialistas, destacando a los reumatólogos, obstetras y hematólogos. Las mujeres eran derivadas a la CM de ERAS y embarazo para un seguimiento conjunto y estrecho por parte de estas especialidades médicas cada 4 o 6 semanas durante todo el embarazo. En cambio durante la atención estándar, no existía una colaboración organizada entre las diferentes especialidades médicas implicadas. Cada mujer era seguida de forma independiente por cada especialidad, sin un circuito específico de atención preferente y con una frecuencia de revisión cada 4 o 6 meses.

A continuación discutiremos los diferentes resultados obtenidos en este estudio.

## 5.1. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS GLOBALES DE ESTE ESTUDIO

El propósito de este proyecto de investigación era describir los episodios de gestación según las patologías maternas durante la atención en la CM de mujeres embarazadas con ERAS y TH primarias.

Los resultados del presente estudio se han obtenido de la práctica clínica real de una CM por lo que existe una importante diversidad clínica que enriquece el estudio. Se recopiló información de 198 episodios de gestación de un total de 143 mujeres. Exactamente se registraron 157 episodios de gestación pertenecientes a 112 mujeres con ERAS (LES, SAF primario, SS, EITC, EspA y AR) y 41 episodios de gestación pertenecientes a 31 mujeres con TH primarias.

Los resultados globales de este estudio fueron 191 RN vivos de un total de 198 episodios de gestación, es decir, se obtuvo un 96.5% de resultados gestacionales exitosos. Estos datos están en línea con los reportados por otros estudios de práctica clínica, 95.1% y 84.8% resultados gestacionales exitosos en una cohorte Turca y una Japonesa, respectivamente (109, 110). Dividiendo por patologías, se registraron altas tasas de resultados gestacionales exitosos con RN vivos en todos los grupos de patologías durante la atención en la CM. En orden descendente: el 100% de los episodios de gestación en el grupo con AR finalizaron con un RN vivo, el 98.2% en el grupo con SAF primario, el 95.9% en el grupo con LES, el 95.2% en el grupo con otras ERAS y el 95.1% en el grupo con TH primarias.

La edad media materna del primer embarazo atendido en la CM fue de 33.6 (DE 5.4) años. En cuanto a la duración del episodio de gestación y el tipo de parto, registramos que la edad gestacional media al momento del parto en este estudio fue de 36.9 (DE 7.4) semanas de gestación y el peso medio de los RN fue de 2.817 (DE 938.3) gramos. Estos resultados están en línea con los reportados por un estudio retrospectivo de práctica clínica de 2017, en el cual describieron los datos de 162 episodios de gestación de mujeres con ERAS registrando una media de 37.4 (DE 3.1) semanas de gestación y un peso medio de los RN de 3.004 (DE 762) gramos (109).

En este estudio, el 51.3% de los partos fueron eutócicos, mientras que el 35.6% de los episodios de gestación finalizaron en cesárea. Diferentes estudios confirman que el riesgo de cesárea está aumentado en los embarazos de mujeres con ERAS. En otro estudio retrospectivo de práctica clínica de 2019 se describieron los datos de 132 episodios de gestación de mujeres con ERAS, registrando un 30% de cesáreas (110). Un registro sueco de cohortes prospectiva comparó 551 episodios de gestación de LES con controles sanos, obteniendo un riesgo mayor de cesárea en las mujeres con LES con un RR de 1.8 IC 95% [1.2-2.3] (111).

A pesar del perfil de alto riesgo obstétrico de las mujeres del estudio, el 84.8% de los RN no presentaron complicaciones neonatales y el 93.3% de las mujeres no presentaron complicaciones maternas. Registramos las siguientes complicaciones tanto neonatales como maternas: 11.5% prematuridad, 5.2% CIR, 5.2% preeclampsia, 1 (0.5%) brote articular, 1 (0.5%) hemorragia y 1 (0.5%) TVP en el puerperio. Estos datos concuerdan con los datos que reportó el estudio retrospectivo de práctica clínica de 2017 anteriormente descrito: 17.9% RN con prematuridad, 17.3% con CIR y 7.4% mujeres con preeclampsia (109).

## 5.2. CONSIDERACIONES SOBRE LOS RESULTADOS GESTACIONALES ADVERSOS DURANTE LA ATENCIÓN ESTÁNDAR Y DURANTE LA CM

La comparación de los resultados gestacionales adversos (abortos espontáneos y muertes fetales) durante la atención estándar con los registrados durante la atención en la CM fue uno de los objetivos secundarios de este estudio. De acuerdo con los datos obtenidos en esta investigación, se encontró que durante la atención estándar se registró una alta tasa de resultados gestacionales adversos en el total de las mujeres de este estudio, tanto en el mujeres con ERAS como en el mujeres con TH primarias. Dado que 93 mujeres, es decir el 65% de las mujeres, habían presentado abortos o muertes fetales previas. Destacando que en los grupos con SAF primario y TH primarias fue donde se registró un mayor numero de resultados gestacionales adversos, 36 (90%) y 31 (87.1%), respectivamente. Estos datos coinciden con lo reportado ampliamente en la literatura respecto a las trombofilias tanto adquiridas como hereditarias, ambas patologías son los grupos con mayor porcentaje de resultados gestacionales adversos sin el tratamiento y el seguimiento adecuado (109, 112, 113).

La atención en la CM redujo la tasa de resultados gestacionales adversos pasando de 237 (80.9%) resultados gestacionales adversos durante la atención estándar a 7 (4.8%) resultados gestacionales adversos durante la atención en la CM ( $p\_valor = 0.000$ ). Para comprender el gran logro de disminuir los resultados gestacionales adversos durante la atención en la CM, hay que añadir a los malos antecedentes obstétricos durante la atención estándar que el 44.8% de las mujeres eran mayores de 35 años y que el 62.3% estaban diagnosticadas de LES o SAF. En un estudio de práctica clínica real que evaluó los factores de riesgo asociados a eventos adversos fetales en mujeres con LES, se registró que la edad materna mayor de 35 años era un factor de riesgo OR 7.4; IC 95% [1.3-40.8] ( $p\_valor = 0.021$ ) (110).

En cuanto a la tasa de abortos espontáneos, por cada 100 mujeres tratadas en la CM, se registró un 57.3% menos de abortos espontáneos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [48.8-65.9] ( $p\_valor < 0.001$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 1.7 IC 95% [1.5-2.1] mujeres para evitar un aborto ( $p\_valor < 0.001$ ).

Con respecto a la tasa de muertes fetales, por cada 100 mujeres tratadas en la CM, se registró un 2.8% menos de muertes fetales de las que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [1.1-6.6] ( $p\_valor = 0.289$ ). Y según el NNT, habría que tratar a 35.6 IC 95% [15.2-90.9] mujeres para evitar una muerte fetal ( $p\_valor = 0.289$ ).

De acuerdo con los resultados obtenidos según la RAR y en el NNT se encontraron, además de valores estadísticamente significativos, valores con una importante relevancia clínica. Si trasladamos los valores numéricos obtenidos a la relevancia clínica de la intervención durante la atención en la CM podemos afirmar que la atención en la CM ha mejorado y prevenido los resultados gestacionales adversos, es decir, los abortos y las muertes fetales frente a la atención estándar.



### 5.3. CONSIDERACIONES SOBRE EL CURSO Y LAS COMPLICACIONES DE LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN SEGÚN LA PATOLOGÍA MATERNA

Existe una evolución diferente de los episodios de gestación en función de la alteración inmunológica que desencadene cada ERAS y, asimismo, la actividad de las distintas ERAS puede producir efectos diversos sobre el embarazo (114, 115). En la AR existe una alteración de la inmunidad celular por lo que durante la evolución del embarazo existe una tendencia a la mejoría (18, 19). En cambio, en el LES se altera la inmunidad humoral por lo que durante la gestación existe un mayor riesgo de brote de la enfermedad (19-21).

En relación a estas premisas, en este estudio registramos que en el grupo con LES se diagnosticaron más comorbilidades asociadas a la patología de base que en el resto de ERAS. Se registró un 10.2% de mujeres con SS secundario a LES, un 16.3% de mujeres con SAF secundario a LES, un 2.4% de mujeres con TH asociadas a LES y un 30.6% de mujeres con NL. En cambio en los grupos con otras ERAS (SS, EITC y EspA) y AR únicamente se diagnosticaron TH asociadas a las distintas ERAS.

Durante los episodios de gestación atendidos en la CM, las mujeres pertenecientes al grupo con LES recibieron más tratamiento que las mujeres con otras ERAS y AR. El 91.8% de las mujeres con LES recibieron tratamiento con HCQ frente al 76.2% de las mujeres con otras ERAS y al 33.3% de las mujeres con AR. En cuanto al tratamiento con HBPM y AAS, en el grupo con LES lo recibieron el 35.6% y el 45.2%, respectivamente; en el grupo con otras ERAS el 23.8% y el 33.3%, respectivamente; y en el grupo con AR el 16.7% y el 0%, respectivamente.

En los episodios de gestación exitosos con RN se registró que la edad gestacional media al momento del parto fue mayor en el grupo con AR frente al grupo con LES, 39 (DE 1.5) y 36.1 (DE 7.9) semanas de gestación, respectivamente ( $p_{\text{valor}} = 0.039$ ). Así como, el porcentaje de partos eutócicos fue mayor en los grupos con AR (66.7%) y otras ERAS (60%) en comparación con las mujeres del grupo con LES (47.1%) ( $p_{\text{valor}} = 0.967$ ).

Las tasas de complicaciones neonatales como CIR y prematuridad fueron más altas en los RN del grupo con LES (4.3% y 17.1%, respectivamente) frente a las registradas en los RN de mujeres con otras ERAS (0% y 5%, respectivamente) y en los RN de mujeres con AR (0% y 0%, respectivamente). Observando diferencias estadísticamente significativas en las tasas de prematuridad entre los diferentes grupos ( $p_{\text{valor}} = 0.023$ ). De igual manera, la tasa de complicaciones maternas como la preeclampsia fue más alta en el grupo de mujeres con LES (10%), frente a los grupos con otras ERAS y AR con una tasa del 0% en ambos grupos ( $p_{\text{valor}} = 0.191$ ).

De acuerdo con los resultados obtenidos en esta investigación, se corrobora que el embarazo puede exacerbar las ERAS y que las ERAS conllevan mayor riesgo de complicaciones materno-fetales (116). Sin embargo, hay que tener en cuenta que no todas las ERAS evolucionan durante el embarazo de igual manera. En el presente estudio se observa que las mujeres y los RN del grupo con LES presentaron mayores comorbilidades y complicaciones asociadas a los episodios de gestación frente a las mujeres y a los RN de los grupos con otras ERAS y AR. Por este motivo, es fundamental en primer lugar el asesoramiento previo al embarazo y en segundo lugar el monitoreo estrecho durante todo el embarazo por un equipo multidisciplinar (117).

#### 5.4. CONSIDERACIONES SOBRE EL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

Los antecedentes de resultados gestacionales adversos en los grupos con LES y SAF primario durante la atención estándar previa a la CM fueron, respectivamente, 21 (42.8%) y 36 (90%) casos. En cambio, durante la atención en la CM por cada 100 mujeres con LES se registró un 36.7% menos de resultados gestacionales adversos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [21.3-52.1] ( $p_{\text{valor}} = 0.001$ ). Y en el grupo con SAF primario, se registró un 87.5% menos de resultados gestacionales adversos de los que se producirían si no hubieran sido tratadas en la CM, según la RAR, IC 95% [77-98] ( $p_{\text{valor}} = 0.001$ ).

Es decir, aunque registramos peores antecedentes obstétricos durante la atención estándar en el grupo con SAF primario, la RAR tras la atención en la CM fue mayor en el grupo con SAF primario. En una RS con MA, en la que se comparó la pérdida fetal en 556 embarazadas diagnosticadas de LES frente a 385 con SAF, las mujeres con SAF presentaron un riesgo significativamente mayor de pérdida fetal sin el tratamiento adecuado según RR 4.49; IC 95% [2.1-9.6] ( $p_{\text{valor}} = 0.0001$ ) (118). Los datos de la RS anteriormente citada están en línea con los obtenidos en este estudio, ya que el riesgo de pérdida fetal en el SAF primario fue mayor que en el LES durante la atención estándar, en cambio, durante la CM al aplicar el tratamiento individualizado a cada mujer con SAF primario la tasa de pérdida fetal disminuyó considerablemente.

En consonancia, según el NNT, en el grupo con LES habría que tratar a 2.58 IC 95% [1.88-4.09] ( $p_{\text{valor}} = 0.001$ ) mujeres y en el grupo con SAF primario a 1.18 IC 95% [1.04-1.36] ( $p_{\text{valor}} = 0.001$ ) mujeres para evitar un resultado gestacional adverso. Por tanto, en el grupo con SAF primario la RAR de los resultados gestacionales adversos tras la atención en la CM fue mayor y el NNT para evitar un resultado gestacional adverso fue menor que en el grupo con LES. Esto podría ser explicado por la influencia del tipo de ERAS en el embarazo, siendo el LES la patología con más riesgo de reactivación durante el embarazo y mayores comorbilidades asociadas provocando más resultados gestacionales adversos. La reactivación del LES durante el embarazo, según el estudio PROMISSE, está influenciada por diversos factores de riesgo a pesar del buen control de la actividad del LES durante el embarazo (33). Se necesitan estudios prospectivos para analizar esos factores de riesgo causantes de la reactivación del LES durante el embarazo.

En este estudio el 80% de los RN de mujeres diagnosticadas de LES y el 76.8% de los RN de mujeres diagnosticadas de SAF primario no presentaron complicaciones neonatales. Las complicaciones neonatales que se registraron en el grupo con LES fueron 17.1% prematuridad y 4.3% CIR. Y en el grupo con SAF primario 16.1% prematuridad y 10.7% CIR. En una RS con MA se incluyeron 770 mujeres embarazadas con SAF, obteniéndose un mayor riesgo de CIR y prematuridad que el grupo control: RR 1.4, IC 95% [1.1-1.8] ( $p_{\text{valor}} = 0.02$ ) y RR 1.86, IC 95% [1.5-2.3] ( $p_{\text{valor}} = 0.0001$ ) respectivamente (119).

Respecto a las complicaciones maternas, el 87% y el 94.4% de las mujeres del grupo con LES y del grupo con SAF primario, respectivamente, no presentaron complicaciones maternas. En el grupo con LES se registraron 7 (10%) casos de preeclampsia y en el grupo con SAF primario 3 (5.4%) casos de preeclampsia, además en el grupo con LES se registró 1 (1.5%) brote articular y 1 (1.5%) hemorragia en el puerperio. En un estudio retrospectivo de práctica clínica real similar en número y datos al estudio que aquí se presenta, se registraron 60 episodios de gestación en 55 mujeres con LES registrando: 3 abortos, 7 muertes fetales y 9 episodios de preeclampsia (120).

La preeclampsia es la complicación materna más grave que hay que prevenir en las mujeres con ERAS, especialmente frecuente en los grupos con LES y SAF. En una RS con MA que revisa el impacto del LES en los resultados maternos y fetales, se evidenció que la preeclampsia es significativamente más alta en las mujeres con LES según el RR 1.9; IC 95% [1.4–2.5] ( $p_{\text{valor}} = 0.00001$ ) (34). En un estudio de cohortes de 58 embarazadas que presentaban AAF positivos, se identificó que la positividad para AAF se asociaba con un mayor riesgo de preeclampsia OR 2.2; IC 95% [1.1-4.3] ( $p_{\text{valor}} = 0.016$ ) (121).

Las bajas tasas de preeclampsia de este estudio en los grupos con LES y SAF primario, 7 (10%) y 3 (5.4%) casos, respectivamente, podrían ser debidas al buen control de la actividad de la enfermedad antes de la concepción y al tratamiento con HCQ y/o AAS durante los episodios de gestación. Puesto que en este estudio, el 91.8% de las mujeres diagnosticadas de LES recibieron tratamiento con HCQ durante los episodios de gestación y el 91.2% de las mujeres con SAF primario recibieron tratamiento con AAS. Aunque se necesitan más estudios para relacionar las bajas tasas de preeclampsia y el uso de HCQ, en la literatura científica diversos estudios apoyan que la HCQ disminuye la frecuencia de los brotes de la enfermedad y el riesgo de complicaciones como la preeclampsia, especialmente en mujeres con LES (71, 122). En un estudio observacional se evaluaron 93 embarazos de mujeres con LES y 26 de estas mujeres experimentaron brotes durante el embarazo. Concluyeron por una parte que la enfermedad activa antes de la concepción fue el factor de riesgo independiente para los brotes OR 10.41 IC 95% [2.34-46.26] ( $p_{\text{valor}} = 0.002$ ). Y por otra parte que el uso continuo de corticoides orales e HCQ podría ayudar a disminuir el riesgo ( $p_{\text{valor}} = 0.041$  y 0.015, respectivamente) (123). De igual manera, diversos estudios confirman que el uso de AAS a dosis bajas administrada a mujeres con un claro riesgo de desarrollar preeclampsia ha demostrado disminuir el riesgo de preeclampsia (77). Una RS con MA de 2018 concluyó que el AAS reduce el riesgo de preeclampsia prematura RR 0.62; IC 95% [0.45–0.87], pero no el riesgo de preeclampsia a término RR 0.92; IC 95% [0.70–1.21] y solo cuando se inicia antes de la semana 16 de gestación y a una dosis de  $\geq 100$  mg/24h (124).

Dentro del grupo con SAF, es relevante mencionar la importancia del perfil de la positividad de los AAF. Ya que en este estudio los 4 resultados gestacionales adversos en el grupo con SAF ocurrieron en mujeres portadoras de la triple positividad de AAF. Además en este perfil de mujeres con triple positividad se registró una mayor incidencia de preeclampsia, de prematuridad y de CIR en comparación con las mujeres con doble positividad de AAF. Estos resultados están en línea con los obtenidos en un estudio de práctica clínica real unicéntrico de 30 embarazadas con SAF en el cual se relacionó la triple positividad de AAF con una mayor incidencia de preeclampsia ( $p_{\text{valor}} = 0.03$ ), prematuridad ( $p_{\text{valor}} = 0.011$ ) y CIR ( $p_{\text{valor}} = 0.002$ ) (44). A raíz de lo expuesto anteriormente se pone de manifiesto que el perfil de los AAF es clave para detectar a las mujeres con mayor riesgo de complicaciones materno-fetales con el fin de adecuar el tratamiento y mejorar los resultados obstétricos.

## 5.5. CONSIDERACIONES SOBRE LAS MUJERES CON NEFRITIS LÚPICA

El 30.6% (15/49) de las mujeres con LES de este estudio estaban diagnosticadas de NL y en total se registraron 22 episodios de gestación. Las mujeres con LES y NL de este estudio no estaban desprovistas de riesgo obstétrico porque además presentaban otras comorbilidades asociadas como el SS secundario (con el consecuente riesgo asociado a la positividad de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB), así como el SAF secundario a LES y las TH asociadas a LES (con el inherente riesgo trombótico asociado). A pesar de todo ello, el 31.9% de las mujeres con NL atendidas en la CM tuvieron más de un episodio de gestación.

La NL es la comorbilidad más grave y con peores resultados obstétricos asociados, por lo que ha sido el objetivo de múltiples estudios. En un estudio de casos y controles se registraron datos de 109 embarazos de mujeres con LES, de las que 25 (22.9%) estaban diagnosticadas de NL. Se asoció la NL con malos resultados obstétricos según OR 4.8; IC 95% [1.7-13.6] ( $p_{\text{valor}} = 0.003$ ) (125).

En las mujeres con LES y NL de este estudio registramos las complicaciones materno-fetales durante la atención en la CM que se detallan a continuación. Resultados gestacionales adversos: abortos espontáneos 0% y muerte fetal 4.5%. Complicaciones neonatales: CIR 9.1% y prematuridad 13.6%. Y complicaciones maternas: brote articular de LES 4.5% y preeclampsia 18.2%. Estos resultados están en línea con los reportados por una RS con MA en la cual se analizaron los resultados obstétricos de pacientes con LES y NL registrando los resultados gestacionales adversos, las complicaciones neonatales y maternas. Los resultados gestacionales adversos registrados fueron: aborto espontáneo 16% y muerte fetal 3.6%. Las complicaciones fetales: CIR 12.7% y prematuridad 39.4%. Y las complicaciones maternas: brote articular de LES 25.6% y preeclampsia 8.4%. Las conclusiones de esta RS fueron que en las mujeres con LES, la NL aumenta los riesgos de preeclampsia y prematuridad. Además que la evidencia presentada respalda la importancia del momento del embarazo en relación con la actividad del LES y la atención en una CM de estas mujeres (126).

Los marcadores serológicos como el C3, el C4 y el título de los anticuerpos anti-dsADN son claves en el control de la actividad del LES. Las cifras bajas de complemento y la positividad del anticuerpo anti-dsADN pueden aumentar los resultados gestacionales adversos y las complicaciones materno-fetales si se acompañan de alta actividad clínica del LES. En cambio, si el LES está clínicamente inactivo, la hipocomplementemia y la positividad del anti-dsADN tienen poco efecto en el desenlace de la gestación (32). En cuanto a los marcadores serológicos anti-dsADN, C3 y C4 medidos en las mujeres con NL durante la atención en la CM destacamos que 2 mujeres presentaron el anti-dsADN alto, el C3 bajo y el C4 bajo durante sus episodios de gestación; una de ellas no presentó ni complicaciones maternas ni fetales, en cambio la otra mujer sí que presentó preeclampsia y prematuridad. Otras 2 mujeres presentaron el anti-dsADN normal pero el C3 bajo y el C4 bajo durante sus episodios de gestación; una de ellas tuvo un resultado gestacional adverso con una muerte fetal en la semana 27 + 4 días y la otra mujer desarrolló preeclampsia y complicaciones neonatales con un RN con prematuridad y CIR. Se necesitarían estudios prospectivos y con un tamaño muestral mayor para poder establecer conclusiones sobre la relación de los niveles de los marcadores serológicos y los resultados gestacionales. Aunque con estos datos podemos afirmar que las mujeres con LES y NL pueden tener episodios de gestación exitosos con RN. Pero estos resultados exitosos dependerán, en parte, de la planificación preconcepcional para tener un buen control de la actividad de la enfermedad seis meses antes de la concepción, así como del manejo especializado en una CM integrada por reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos (127).

## 5.6. CONSIDERACIONES SOBRE LOS EPISODIOS DE GESTACIÓN DE MUJERES CON POSITIVIDAD PARA ANTI-RO/SSA Y ANTI-LA/SSB

Durante la atención en la CM existía un protocolo de seguimiento especializado para las mujeres embarazadas portadoras de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB. Por ello, en este estudio, a las 33 mujeres portadoras de estos anticuerpos se les realizaron ecocardiogramas periódicos para el despistaje de patología cardíaca fetal, concretamente el BCC. Se registró un total de 47 episodios de gestación con este perfil de anticuerpos, recibiendo tratamiento con HCQ a dosis de 200 mg/24h el 95.7% de las mujeres con positividad para el anticuerpo anti-Ro/SSA. En el presente estudio ningún RN presentó BCC ni desarrolló lupus neonatal durante la atención en la CM, quizás debido al efecto protector de la HCQ. Aunque se necesitan estudios analíticos para confirmar el efecto protector de la HCQ en este estudio, diversas investigaciones avalan esta hipótesis. En un estudio de casos y controles de 257 embarazos de mujeres con el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo (40 expuestas y 217 no expuestas a HCQ) concluyeron que el tratamiento con HCQ se asoció significativamente como un factor protector frente al BCC OR 0.23; IC 95%, [0.06-0.92] (p\_valor = 0.037) (128)

Sin embargo, antes de la atención en la CM, durante la atención estándar una mujer diagnosticada de LES con el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo presentó un RN con la complicación de BCC. Posteriormente, esta mujer tuvo un episodio de gestación atendido en la CM en el cual recibió tratamiento con HCQ y tuvo un resultado gestacional exitoso con un RN vivo sin datos de lupus neonatal ni BCC. Se ha estudiado ampliamente que el tratamiento con HCQ también puede estar asociado con una disminución del riesgo recurrente de BCC en una descendencia posterior (129).

En el presente estudio se describieron los datos de 9 mujeres embarazadas diagnosticadas de SS primario y el 100% de estas mujeres presentaron el anticuerpo anti-Ro/SSA positivo. Se registraron 13 episodios de gestación en este grupo de mujeres, en uno de ellos se registró un resultado gestacional adverso (un aborto en la semana 10 de gestación) y en el resto se registraron resultados gestacionales exitosos. No se registraron complicaciones maternas ni complicaciones neonatales. Tampoco se registraron casos de lupus neonatal ni BCC. Con el apoyo de la literatura científica, se sabe que los embarazos de las mujeres con SS primario pueden tener mayor riesgo de resultados gestacionales adversos y de complicaciones materno-fetales. Una RS con MA de 2016 revisó 544 mujeres con SS primario, registrando 1586 embarazos, y los comparó con controles sanos. Tras el MA se obtuvo una probabilidad significativamente mayor de muerte fetal OR 1.77 IC 95% [1.28-1.46] (p\_valor = 0.01) en las mujeres con SS primario. Sin embargo, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre el SS primario y la prematuridad OR 2.10 IC 95 % [0.59-7.46] (p\_valor = 0.25) ni entre el aborto espontáneo OR 1.46 IC 95 % [0.72-2.93] (p\_valor = 0.29). En esta RS concluyeron afirmando el mayor riesgo de resultado gestacional adverso en las mujeres embarazadas con SS primario y exaltando la atención en una CM para prevenir las complicaciones materno-fetales (130). Por tanto, la atención en la CM durante los 13 episodios de gestación de las mujeres diagnosticadas de SS primario podría haber sido la clave de la ausencia de complicaciones maternas y fetales en este estudio.

## 5.7. CONSIDERACIONES SOBRE LAS TROMBOFILIAS HEREDITARIAS

Gracias a la colaboración con hematología se atendieron en la CM 55 mujeres diagnosticadas de algún tipo de TH, 31 mujeres con TH primarias y 24 mujeres con TH asociadas a otras ERAS (10 TH asociadas a LES, 10 asociadas a SAF primario, 3 asociadas a otras ERAS y 1 asociada a AR). El diagnóstico de TH asociadas a ERAS se realizó en base a los malos antecedentes obstétricos que presentaban algunas mujeres con ERAS sin causa obstétrica aparente y con la negatividad de los AAF en algunos casos.

El riesgo elevado de resultados gestacionales adversos en mujeres con TH ha sido demostrado por diversos estudios (131). Una RS con MA que analizó el riesgo de pérdida fetal en mujeres con TH obtuvo un OR que osciló entre 2.7 IC 95% [1.3-5.6] y 1.68 IC 95% [1.1-2.6] en función del tipo de TH (5). No obstante, tras la atención en la CM conseguimos finalizar con éxito el 95.1% de los episodios de gestación de las mujeres diagnosticadas de TH primarias. Estos resultados exitosos se consiguieron a pesar de presentar una media de 2.7 (DE 2.2) IC 95% [1.9-3.4] abortos por mujer durante la atención estándar previa a la CM.

En el presente estudio al comparar las TH primarias con las TH asociadas a ERAS registramos que en el grupo con TH primarias, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 71 abortos espontáneos, según la RAR, IC 95% [54-88] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). Y en el grupo con TH asociadas a ERAS, por cada 100 mujeres tratadas en la CM se evitaron 54 abortos espontáneos, según la RAR, IC 95% [33-75] ( $p_{\text{valor}} = 0.000$ ). Respecto a las complicaciones neonatales, el 97.4% de los RN de mujeres con TH primarias no presentaron complicaciones neonatales frente al 75.8% de los RN de mujeres con TH asociadas a ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.009$ ). Y respecto a las complicaciones maternas, no se registró ningún caso de preeclampsia en el grupo con TH primarias en comparación con el 12.2% de casos de preeclampsia registrados en el grupo con TH asociadas a ERAS ( $p_{\text{valor}} = 0.040$ ).

Según lo expuesto anteriormente, la RAR fue mayor en el grupo con TH primarias y las complicaciones neonatales y la preeclampsia fueron mayores en el grupo con TH asociadas a ERAS. Aunque se necesitan estudios más amplios para confirmarlo, el mayor porcentaje de complicaciones tanto neonatales como maternas en el grupo con TH asociadas a ERAS en comparación con las TH primarias podría ser explicado por el aumento del riesgo obstétrico al padecer la misma mujer una TH y una ERAS. Este hecho es apoyado por lo que se conoce sobre que las TH y las ERAS independientemente conllevan mayor riesgo de complicaciones materno-fetales (132, 133).

Al comparar las TH con el SAF no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las semanas de gestación, el peso de los RN y el tipo de parto. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de CIR y prematuridad entre ambos grupos de patologías durante la atención en la CM. Sin embargo, sí que se registró un mayor porcentaje de estas complicaciones neonatales en el grupo con SAF frente al grupo con TH. En el grupo con SAF se registró un 9.7% de CIR y un 19.4% de prematuridad, en comparación con el 3.3% de CIR y el 8.3% de prematuridad del grupo con TH ( $p_{\text{valor}} = 0.273$  y  $p_{\text{valor}} = 0.135$ , respectivamente). Estos datos se podrían ampliar, en estudios futuros, aumentando el tamaño muestral con participación multicéntrica para así obtener conclusiones definitivas.

Debemos recordar que la presencia de trombofilias, tanto adquiridas como hereditarias, se ha relacionado con pérdidas recurrentes del embarazo y aumento de las complicaciones materno-fetales (3, 134). Por este motivo, la búsqueda de factores protrombóticos causantes de la pérdida recurrente del embarazo ha favorecido el diagnóstico y tratamiento de las trombofilias tanto adquiridas como hereditarias en la edad fértil.



Conclusión. Este estudio pretende dar a conocer la alta tasa de resultados gestacionales exitosos tras el manejo multidisciplinar por reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos. Cuando los episodios de gestación de las mujeres con ERAS y TH primarias fueron atendidos en la CM, se registró un 96.5% de RN vivos, un 84.8% de RN sin complicaciones neonatales y un 93.3% de mujeres sin complicaciones maternas. Estos resultados son aún más significativos al tratarse de una población con un alto porcentaje de resultados gestacionales adversos durante la atención estándar, previa a la atención en la CM. Los resultados generados de este estudio podrían ser útiles para la promoción de las CM en el manejo de los embarazos de mujeres con ERAS y TH primarias.



# **CAPÍTULO VI: LIMITACIONES, FORTALEZAS E INVESTIGACIÓN**



## **6. LIMITACIONES, FORTALEZAS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

### **6.1.LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO**

Esta investigación, como todas, presenta ciertas limitaciones.

En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo y unicéntrico. Al tratarse de un estudio retrospectivo existe un sesgo de selección relacionado con la integridad de la muestra al existir datos perdidos debidos al procedimiento de recogida de datos de las historias clínicas digitalizadas. Otra limitación de ser un estudio retrospectivo es que carecíamos de medidas objetivas de la actividad clínica para cada patología. No se registraron los índices de actividad de las diferentes patologías ni tampoco los reactantes de fase aguda. Aunque, como hemos visto en las alteraciones fisiológicas del embarazo, durante el embarazo los reactantes de fase aguda pueden estar elevados por lo que se podrían confundir con un aumento de la actividad clínica de la patología de base. Los datos que se basan en estudios de un solo centro tienen una generalización limitada a poblaciones multiétnicas y son controvertidos. Aún así, a pesar de ser un registro unicéntrico, el presente estudio presenta un impacto significativo en la práctica clínica real porque a raíz de esta investigación se han generado unos datos que podrían ser considerados como datos preliminares para diseñar estudios prospectivos o realizar estudios más amplios vinculando varias bases de datos.

En segundo lugar, el 31.5% de las mujeres tuvieron más de un embarazo durante el seguimiento y el 1.4% de las mujeres presentaron un embarazo gemelar por lo que existe un sesgo de selección debido al muestreo no probabilístico en relación con la selección diferencial.

En tercer lugar, hemos observado que tan sólo el 3.5% de las mujeres sufrió un aborto espontáneo durante el seguimiento en la CM. Este porcentaje es incluso menor que en la población general que es aproximadamente del 10%, por lo que harían falta más estudios para comprobar si el tratamiento individualizado y el seguimiento en la CM ha sido el factor más importante para la reducción del número de los abortos y no por casualidad debido al tamaño muestral. Además, sabemos que las mujeres embarazadas con ERAS tienen más morbilidad de embarazo que la población general, incluso con el tratamiento correcto. Esta mayor morbilidad durante el embarazo depende de múltiples factores y no todas esas variables son controlables, por lo que pueden existir sesgos de confusión no medidos.

Por último, hay que tener en cuenta que este estudio reporta datos sobre mujeres con dos tipos de patologías, ERAS y TH primarias, que podrían considerarse en investigaciones por separado. Sin embargo, ambas patologías tienen en común una alta tasa de complicaciones en el embarazo y resultados gestacionales adversos, por lo que desde una perspectiva obstétrica podría tener sentido considerar ambos tipos como embarazos de alto riesgo. Además, el objetivo de este estudio era informar sobre los resultados obstétricos de una CM de práctica clínica real.

En futuras investigaciones en este campo debería de haber estudios prospectivos y multicéntricos de atención en una CM de práctica clínica real.

## 6.2.FORTALEZAS DE ESTE ESTUDIO

Este estudio, presenta unas fortalezas importantes.

Presentamos unos resultados novedosos de datos clínicos de mujeres embarazadas con ERAS y TH primarias tratadas en una CM. Revisando la literatura, existen numerosos estudios de práctica clínica de cohortes de LES y SAF, pero escasos del resto de ERAS, de TH primarias, de TH asociadas a ERAS y de atención en una CM. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio de práctica clínica real que registra episodios de gestación de ERAS y de TH primarias en una misma cohorte, además, con el aliciente de registrar episodios de gestación de un subgrupo de mujeres diagnosticadas de TH asociadas a ERAS.

En muchas ocasiones resulta difícil trasladar los resultados de los estudios de investigación clínica a la práctica clínica debido a la forma en la que los datos son presentados. Esto es típico de proyectos de investigación que muestran con gran detalle la significación estadística de los resultados obtenidos, pero no dicen nada acerca de la significación clínica de los mismos. Esto no ocurre en el proyecto de investigación que presentamos. Ya que para resaltar la significación clínica de los resultados hemos incorporado al análisis estadístico la RAR y el NNT, acompañados de los IC y la significación estadística, para determinar si la atención en la CM frente a la atención estándar tiene la relevancia clínica suficiente como para incorporarla a nuestra práctica clínica del manejo de los embarazos de mujeres con ERAS y TH primarias.

Cada vez más se está realzando la importancia de la atención en una CM para el manejo de los embarazos en este perfil de mujeres. Sin embargo, actualmente no está consensuado el manejo de las mujeres con ERAS según las recomendaciones a nivel nacional (SER), europeo (EULAR) o americano (ACR). Este estudio pretende dar a conocer el aumento de los resultados gestacionales exitosos tras el manejo en la CM integrada por reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos.

Al divulgar nuestra propia experiencia clínica en el abordaje y tratamiento de los embarazos de una cohorte de mujeres con ERAS y TH primarias pretendemos:

Por una parte, los resultados generados podrían ser útiles para la elaboración de guías de práctica clínica y para la promoción de las CM en cada centro referente de estas ERAS y TH primarias. Con el fin de mejorar la calidad asistencial y cumplir el deseo de descendencia de este perfil de mujeres.

Por otra parte, a raíz de este análisis se han generado unos datos que podrían ser considerados como datos preliminares para diseñar estudios prospectivos unicéntricos o multicéntricos, así como realizar estudios retrospectivos más amplios vinculando varias bases de datos.



### 6.3.LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Esta línea de investigación iniciada en el Servicio de Reumatología, Ginecología y Hematología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada ha sido el inicio de diferentes estudios que se irán presentando a lo largo de los próximos años.

El Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén ha aprobado el estudio de investigación titulado “Resultados obstétricos de mujeres embarazadas con positividad para anti-Ro/SSA y anti-La/SSB”. Este proyecto es de carácter retrospectivo y multicéntrico a nivel nacional, colaborando a través del grupo de trabajo Afrodita de la Sociedad Española de Reumatología.

Pendiente de aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén el estudio de investigación titulado “Resultados obstétricos en una consulta multidisciplinar de mujeres embarazadas con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas y trombofilias hereditarias primarias”. Este proyecto es de carácter retrospectivo y multicéntrico con la colaboración del Hospital Universitario de Jaén y del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

Pendiente de aprobación por el Comité de Ética de la Investigación de la Provincia de Jaén el estudio de investigación titulado “Resultados obstétricos en una consulta multidisciplinar de mujeres embarazadas con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas”. Este proyecto es de carácter prospectivo y se realizará en los Servicios de Reumatología y Ginecología del Hospital Universitario de Jaén.



## **CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES**

## **7. CONCLUSIONES**



1. Existe una evolución diferente de los episodios de gestación en función de la alteración inmunológica que desencadene cada enfermedad reumática autoinmune sistémica y, de igual manera, la actividad de las enfermedad reumática puede producir efectos sobre el embarazo.
2. La asistencia en la consulta multidisciplinar permite el asesoramiento preconcepcional, la planificación del embarazo, la evaluación del riesgo obstétrico, la evaluación farmacológica individual, el monitoreo estrecho de la patología reumática autoinmune sistémica y el control prenatal especializado.
3. Los especialistas que pueden formar parte de los equipos multidisciplinarios son los reumatólogos, internistas, obstetras, hematólogos, nefrólogos, pediatras y/o neonatólogos.
4. Tras la atención en la consulta multidisciplinar se consigue una alta tasa de resultados gestacionales exitosos con recién nacidos vivos en mujeres embarazadas diagnosticadas de enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas y trombofilias hereditarias primarias.
5. La atención en la consulta multidisciplinar disminuye los resultados gestacionales adversos (abortos y muertes fetales) y los episodios de trombosis venosas profundas frente a los registrados en una atención estándar.
6. Al realizar el seguimiento de los embarazos de mujeres con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas y trombofilias hereditarias primarias en la consulta multidisciplinar se logran bajas tasas de complicaciones neonatales (crecimiento intrauterino retardado, prematuridad, lupus neonatal y bloqueo cardíaco congénito) y complicaciones maternas (preeclampsia, brote articular, reactivación de la nefritis lúpica y episodios de trombosis venosas profundas).



## **CAPÍTULO VIII: PUBLICACIONES**

Article

# Multidisciplinary Unit Improves Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatic Diseases and Hereditary Thrombophilias: An Observational Study

Isabel Añón-Oñate <sup>1,4</sup> , Rafael Cáliz-Cáliz <sup>2</sup>, Carmen Rosa-Garrido <sup>3</sup>, María José Pérez-Galán <sup>1</sup>, Susana Quirosa-Flores <sup>2</sup> and Pedro L. Pancorbo-Hidalgo <sup>4</sup> 

<sup>1</sup> Department of Rheumatology, Jaén University Hospital, 23007 Jaén, Spain; mjpg77@hotmail.com

<sup>2</sup> Department of Rheumatology, Virgen de las Nieves University Hospital, 18012 Granada, Spain; rcalizcaliz@gmail.com (R.C.-C.); susanaq\_06@hotmail.com (S.Q.-F.)

<sup>3</sup> Department of Statistics, Foundation FIBAO, Jaén University Hospital, 23007 Jaén, Spain; cross@fibao.es

<sup>4</sup> Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, University of Jaén, 23003 Jaén, Spain; pancorbo@uji.es

\* Correspondence: isanononate@gmail.com



**Citation:** Añón-Oñate, I.; Cáliz-Cáliz, R.; Rosa-Garrido, C.; Pérez-Galán, M.J.; Quirosa-Flores, S.; Pancorbo-Hidalgo, P.L. Multidisciplinary Unit Improves Pregnancy Outcomes in Women with Rheumatic Diseases and Hereditary Thrombophilias: An Observational Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1487. <https://doi.org/10.3390/jcm10071487>

**Academic Editor:** Mihailo Takara

**Received:** 17 February 2021

**Accepted:** 20 March 2021

**Published:** 23 April 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Rheumatic diseases (RD) and hereditary thrombophilias (HT) can be associated with high-risk pregnancies. This study describes obstetric outcomes after receiving medical care at a multidisciplinary consultation (MC) and compares adverse neonatal outcomes (ANOs) before and after medical care at an MC. This study is a retrospective observational study among pregnant women with RD and HT treated at an MC of a university hospital (southern Spain) from 2012 to 2018. Absolute risk reduction (ARR) and number needed to treat (NNT) were calculated. A total of 198 pregnancies were registered in 143 women (112 with RD, 31 with HT), with 191 (96.5%) pregnancies without ANOs and seven (3.5%) pregnancies with some ANOs (five miscarriages and two foetal deaths). Results previous to the MC showed 60.8% of women had more than one miscarriage, with 4.2% experiencing foetal death. MC reduced the ANO rate by AAR = 60.1% (95%CI: 51.6–68.7%). The NNT to avoid one miscarriage was 1.74 (95%CI: 1.5–2.1) and to avoid one foetal death NNT = 35.75 (95%CI: 15.2–90.9). A total of 84.8% of newborns and 93.2% of women did not experience any complication. As a conclusion, the follow-up of RD or HT pregnant women in the MC drastically reduced the risk of ANOs in this population with a previous high risk.

**Keywords:** rheumatic diseases; systemic lupus erythematosus; hereditary thrombophilias; antiphospholipid syndrome; pregnancy; miscarriage; foetal death; multidisciplinary consultation

## 1. Introduction

Rheumatic diseases (RD) can affect women of reproductive age [1]. These rheumatic diseases are systemic lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndrome (APS), Sjögren syndrome (SS), rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthritis (SpA), and undifferentiated connective tissue disease (UCTD) [2]. Due to the coexistence of RD and pregnancy, there is need for a collaborative approach between various specialties such as rheumatology, internal medicine, haematology, obstetrics, and neonatology. In addition, the search for prothrombotic factors causing recurrent foetal loss increases the number of cases of hereditary thrombophilias (HT) during reproductive age.

During pregnancy, there are hormonal and immunological changes which keep maternal-foetal immune tolerance [3]. As pregnancy develops, the cellular component decreases, and the humoral component increases [4,5]. Pregnancies develop differently in accordance with the immunological alteration that triggers each RD (Table 1). RA alters cellular immunity, and there is a trend towards improvement during pregnancy [6,7]. Conversely, SLE alters humoral immunity increasing the risk of a flare, especially during the third term of pregnancy [7–9].



## Resultados obstétricos en gestantes diagnosticadas de síndrome antifosfolípido

*Obstetric outcomes in pregnant women diagnosed of antiphospholipid syndrome*

Cristina Félix<sup>a</sup>, María Paz Carrillo<sup>a</sup>, Isabel Afón<sup>b</sup>, Francisco Javier Maldo<sup>a</sup>, Rafael Cáliz<sup>b</sup>, Alberto Puertas<sup>a</sup>.

<sup>a</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada, España.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del Artículo:

Recibido: 08 11 2018.  
Aceptado: 02 05 2020

#### Palabras clave:

Síndrome Antifosfolípido;  
Anticuerpos Antifosfolípidos;  
Embarazo; Embarazo de Alto Riesgo;  
Complicaciones del Embarazo.

#### Key words:

Antiphospholipid Syndrome;  
Antiphospholipid Antibodies;  
Pregnancy; High Risk Pregnancy; Pregnancy Complications.

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la aparición de trombosis, complicaciones obstétricas y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos. El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados obstétricos en gestantes diagnosticadas de síndrome antifosfolípido, así como evaluar las condiciones que podrían influir en estos resultados.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de gestantes con diagnóstico previo de SAF, que fueron atendidas en nuestro centro entre los años 2007 y 2017.

**Resultados:** En el periodo de estudio se recogieron 35 gestantes con SAF, con un total de 50 gestaciones. Se empleó heparina en el 100% de las gestaciones y ácido acetilsalicílico en el 96%. La aparición de alguna complicación obstétrica ocurrió en el 34% de las gestaciones estudiadas. El perfil de anticuerpos triple positivo se asoció a mayor porcentaje de partos prematuros. La presencia de anticoagulante lúpico de forma aislada no se asoció a peores resultados obstétricos.

**Discusión:** La gestación en la mujer con SAF supone un importante reto, que precisa de un manejo multidisciplinar por parte del obstetra y el reumatólogo. Por otro lado, el perfil de anticuerpos antifosfolípidos podría detectar a las pacientes con mayor riesgo con el fin de adecuar el tratamiento y mejorar los resultados obstétricos.

### ABSTRACT

**Introduction:** The antiphospholipid syndrome (APS) is an autoimmune disease characterized by the occurrence of thrombosis, obstetric morbidity and the presence of antiphospholipid antibodies. The aim of this study was to evaluate the obstetric outcomes in pregnant women diagnosed of antiphospholipid syndrome, as well as examine the conditions which may influence in those results.

**Materials and methods:** A retrospective study was undertaken with pregnant women diagnosed of APS, who were attended in our hospital between 2007 and 2017.

**Results:** During the period of study 35 patients with APS and a sum of 50 pregnancies were gathered. Heparin

✉ Autor para correspondencia  
Correo electrónico: [cristinafelix@gmail.com](mailto:cristinafelix@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.05.005>  
e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.  
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).







## **CAPÍTULO IX: BIBLIOGRAFÍA**

1. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):347-69.
2. Carvalheiras G, Faria R, Braga J, Vasconcelos C. Fetal outcome in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A520-30.
3. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzela B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med.* 2018;46(4):411-7.
4. Kiekebusch G, Perucca E. Trombofilias hereditarias. *Revista chilena de obstetricia y ginecología.* 2003;68(5):424-9.
5. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006;132(2):171-96.
6. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1040-5.
7. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin.* 2019;15(2):90-6.
8. Khamashta M, Taraborelli M, Sciascia S, Tincani A. Antiphospholipid syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2016;30(1):133-48.
9. Palomo I, Segovia F, Ortega C, Pierangeli S. Antiphospholipid syndrome: a comprehensive review of a complex and multisystemic disease. *Clinical and experimental rheumatology.* 2009;27(4):668-77.
10. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *Am J Ther.* 2019;26(3):e364-e74.
11. Rosas Gómez de Salazar J, Senabre Gallego JM, Santos Ramírez C. [Management of the extraglandular manifestations of primary Sjögrens syndrome]. *Reumatol Clin.* 2010;6 Suppl 2:6-11.
12. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(11):1983-9.
13. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44.
14. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clinical and experimental rheumatology.* 2017;35(5):739-45.
15. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013;382(9894):819-31.
16. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res.* 2012;54(1-3):254-61.
17. Wolf B, Krasselt M, de Fallois J, von Braun A, Stepan H. Tuberculosis in Pregnancy - a Summary. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(4):358-65.
18. Elenkov IJ, Wilder RL, Bakalov VK, Link AA, Dimitrov MA, Fisher S, et al. IL-12, TNF-alpha, and hormonal changes during late pregnancy and early postpartum: implications for autoimmune disease activity during these times. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):4933-8.
19. Krasselt M, Baerwald C. Sex, Symptom Severity, and Quality of Life in Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(3):346-61.
20. Georgiou P, Politi E, Katsimbri P, Sakka V, Drosos A. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology.* 2000;39(9):1014-9.
21. Laghzaoui O. [Immunity impact of pregnancy on the experience of the Obstetrics and Gynecology Department of Moulay Ismail Military Hospital]. *Pan Afr Med J.* 2016;24:38.
22. Soma-Pillay P, Catherine N-P, Tolppanen H, Mebazaa A, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa.* 2016;27(2):89.



23. Lateef A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(2):215-26.
24. Tsikouras P, Niesigk B, von Tempelhoff GF, Rath W, Schelkunov O, Daragó P, et al. Blood rheology during normal pregnancy. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2018;69(1-2):101-14.
25. Sousa Gomes M, Guimarães M, Montenegro N. Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(14):2418-28.
26. Lockwood C, and G. Wendel. Practice bulletin no. 124: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2011.
27. Gurbuz RH, Atilla P, Orgul G, Tanacan A, Dolgun A, Cakar AN, et al. Impaired Placentation and Early Pregnancy Loss in Patients with MTHFR Polymorphisms and Type-1 Diabetes Mellitus. *Fetal Pediatr Pathol*. 2019;38(5):376-86.
28. Clowse ME, Wallace DJ, Weisman M, James A, Criscione-Schreiber LG, Pisetsky DS. Predictors of preterm birth in patients with mild systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1536-9.
29. Martinez Lopez JA, Garcia Vivar ML, Caliz R, Freire M, Galindo M, Hernandez MV, et al. Recommendations for the evaluation and management of patients with rheumatic autoimmune and inflammatory diseases during the reproductive age, pregnancy, postpartum and breastfeeding. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):264-81.
30. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
31. Liu J, Zhao Y, Song Y, Zhang W, Bian X, Yang J, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(3):261-6.
32. Clowse ME, Magder LS, Petri M. The clinical utility of measuring complement and anti-dsDNA antibodies during pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1012-6.
33. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):153-63.
34. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun*. 2017;79:17-27.
35. Alén JC, LOZANO MJC, GONZÁLEZ MMF, MARTÍNEZ-TABOADA VM, FERNÁNDEZ SM. *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas: Sociedad Española de Reumatología*; 2014.
36. Saleh M, Sjöwall C, Strevens H, Jönsen A, Bengtsson AA, Compagno M. Adverse Pregnancy Outcomes after Multi-Professional Follow-Up of Women with Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Study from a Single Centre in Sweden. *J Clin Med*. 2020;9(8).
37. Wu J, Ma J, Zhang WH, Di W. Management and outcomes of pregnancy with or without lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:885-901.
38. Chen D, Lao M, Cai X, Li H, Zhan Y, Wang X, et al. Hypertensive disorders of pregnancy associated with adverse pregnant outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3501-9.
39. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1(1), 111.
40. McNamee K, Feroza Dawood, and Roy G. Farquharson. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012.
41. Gerardi MC, Fernandes MA, Tincani A, Andreoli L. Obstetric Anti-phospholipid Syndrome: State of the Art. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(10):59.

42. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Saez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):406-14.
43. Ruffatti A, Tonello M, Visentin MS, Bontadi A, Hoxha A, De Carolis S, et al. Risk factors for pregnancy failure in patients with anti-phospholipid syndrome treated with conventional therapies: a multicentre, case-control study. *Rheumatology.* 2011;50(9):1684-9.
44. Högdén A, Antovic A, Berg E, Bremme K, Chaireti R. Obstetric outcomes in patients with primary thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome and its relation to the antiphospholipid antibody profile. *Lupus.* 2019;28(7):868-77.
45. Rezk M, Dawood R, Badr H. Maternal and fetal outcome in women with antiphospholipid syndrome: a three-year observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(24):4015-9.
46. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *Bmj.* 2017;359:j4452.
47. Eudy AM, McDaniel G, Clowse MEB. Pregnancy in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):789-94.
48. Jethwa H, Lam S, Smith C, Giles I. Does Rheumatoid Arthritis Really Improve During Pregnancy? A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol.* 2019;46(3):245-50.
49. Ursin K, Lydersen S, Skomsvoll JF, Wallenius M. Disease activity during and after pregnancy in women with axial spondyloarthritis: a prospective multicentre study. *Rheumatology.* 2018;57(6):1064-71.
50. Gupta S, Gupta N. Sjögren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J.* 2017;21:16-047.
51. De Carolis S, Salvi S, Botta A, Garofalo S, Garuffi C, Ferrazzani S, et al. The impact of primary Sjogren's syndrome on pregnancy outcome: our series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):103-7.
52. Priori R, Gattamelata A, Modesti M, Colafrancesco S, Frisenda S, Minniti A, et al. Outcome of pregnancy in Italian patients with primary Sjögren syndrome. *The Journal of rheumatology.* 2013;40(7):1143-7.
53. Spinillo A, Beneventi F, Caporali R, Ramoni V, Montecucco C. Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association? *American Journal of Reproductive Immunology.* 2017;78(6):e12762.
54. Limaye MA, Buyon JP, Cuneo BF, Mehta-Lee SS. A review of fetal and neonatal consequences of maternal systemic lupus erythematosus. *Prenat Diagn.* 2020.
55. Martínez-Sánchez N, Pérez-Pinto S, Robles-Marhuenda Á, Arnalich-Fernández F, Cameán MM, Zalvide EH, et al. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study. *Immunologic research.* 2017;65(2):487-94.
56. Zuppa AA, Riccardi R, Frezza S, Gallini F, Luciano RM, Alighieri G, et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2017;16(4):427-32.
57. Clowse MEB, Eudy AM, Kiernan E, Williams MR, Bermas B, Chakravarty E, et al. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: a survey of provider practices. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl\_5):v9-v17.
58. De Carolis S, Moresi S, Rizzo F, Monteleone G, Tabacco S, Salvi S, et al. Autoimmunity in obstetrics and autoimmune diseases in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:66-76.
59. Fredi M, Andreoli L, Bacco B, Bertero T, Bortoluzzi A, Breda S, et al. First Report of the Italian Registry on Immune-Mediated Congenital Heart Block (Lu.Ne Registry). *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:11.
60. Vanoni F, Lava SAG, Fossali EF, Cavalli R, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):469-76.
61. Mazzucchelli I, Decembrino L, Garofoli F, Ruffinazzi G, Ramoni V, Romano M, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with autoimmune diseases in Pavia, Italy. *BMC Pediatr.* 2015;15:217.

62. Ostensen M, Cetin I. Autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(5):658-70.
63. Skog A, Lagnefeldt L, Conner P, Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Outcome in 212 anti-Ro/SSA-positive pregnancies and population-based incidence of congenital heart block. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(1):98-105.
64. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):525.e1-.e12.
65. Marder W, Littlejohn EA, Somers EC. Pregnancy and autoimmune connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(1):63-80.
66. Bermas BL. Lactation and Management of Postpartum Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017;43(2):249-62.
67. Talabi MB, Clowse ME. Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Current opinion in rheumatology.* 2020;32(3):238-46.
68. Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health.* 2017;62(3):308-16.
69. Brzezińska-Wcisło L, Zbiciak-Nylec M, Wcisło-Dziadecka D, Salwowska N. Pregnancy: a therapeutic dilemma. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(5):433-8.
70. Peart E, Clowse ME. Systemic lupus erythematosus and pregnancy outcomes: an update and review of the literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):118-23.
71. Seo MR, Chae J, Kim YM, Cha HS, Choi SJ, Oh S, et al. Hydroxychloroquine treatment during pregnancy in lupus patients is associated with lower risk of preeclampsia. *Lupus.* 2019;28(6):722-30.
72. Kaplan YC, Ozsarfati J, Nickel C, Koren G. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(5):835-48.
73. Gayed M, Khamashta M, Culliford D, Leone F, Toescu V, Bruce I, et al. O58. Longterm Outcomes of Children Born to Mothers with SLE Exposed to Hydroxychloroquine in Pregnancy. *Rheumatology.* 2014;53(suppl\_1):i55-i.
74. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Bornes M, Kayem G, Fain O. [Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial, HYDROSAPL]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(7-8):598-604.
75. Fredi M, Andreoli L, Aggogeri E, Bettiga E, Lazzaroni MG, Le Guern V, et al. Risk Factors for Adverse Maternal and Fetal Outcomes in Women With Confirmed aPL Positivity: Results From a Multicenter Study of 283 Pregnancies. *Front Immunol.* 2018;9:864.
76. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open.* 2019;5(1):e000924.
77. Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Gaucherand P, Doret-Dion M, Tsatsaris V. [Aspirin and preeclampsia]. *Presse Med.* 2019;48(1 Pt 1):34-45.
78. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, Clowse MEB, Schatz M, Xu R, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(4):430-8.
79. Cáliz Cáliz R, Díaz Del Campo Fontecha P, Galindo Izquierdo M, López Longo FJ, Martínez Zamora M, Santamaria Ortiz A, et al. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part II: Obstetric Antiphospholipid Syndrome and Special Situations. *Reumatol Clin.* 2019.
80. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol: Updated Results From a Pharmacovigilance Safety Database. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(9):1399-407.

81. Genest G, Spitzer KA, Laskin CA. Maternal and fetal outcomes in a cohort of patients exposed to tumor necrosis factor inhibitors throughout pregnancy. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(8):1109-15.
82. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52.
83. Ichinose K, Sato S, Kitajima Y, Horai Y, Fujikawa K, Umeda M, et al. The efficacy of adjunct tacrolimus treatment in pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(8):1312-20.
84. Mekinian A, Alijotas-Reig J, Carrat F, Costedoat-Chalumeau N, Ruffatti A, Lazzaroni MG, et al. Refractory obstetrical antiphospholipid syndrome: Features, treatment and outcome in a European multicenter retrospective study. *Autoimmun Rev*. 2017;16(7):730-4.
85. Jovanović M, Bozić M, Kovacević T, Radojčić L, Petronijević M, Vićovac L. Effects of antiphospholipid antibodies on a human trophoblast cell line (HTR-8/SVneo). *Acta Histochem*. 2010;112(1):34-41.
86. Regal JF, Gilbert JS, Burwick RM. The complement system and adverse pregnancy outcomes. *Mol Immunol*. 2015;67(1):56-70.
87. Tabacco S, Giannini A, Garufi C, Botta A, Salvi S, Del Sordo G, et al. Complementemia in pregnancies with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2019;28(13):1503-9.
88. Tenti S, Chelieschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(3):226-35.
89. Adams K, Bombardier C, van der HEIJDE DM. Safety of pain therapy during pregnancy and lactation in patients with inflammatory arthritis: a systematic literature review. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2012;90:59-61.
90. Østensen M, Von Eisebeck M, Villiger PM. Therapy with immunosuppressive drugs and biological agents and use of contraception in patients with rheumatic disease. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(6):1266-9.
91. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
92. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Shechtman S, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1101-10.
93. Lefkou E, Varoudi K, Pombo J, Jurisic A, Jurisic Z, Contento G, et al. Triple therapy with pravastatin, low molecular weight heparin and low dose aspirin improves placental haemodynamics and pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome in mice and women through a nitric oxide-dependent mechanism. *Biochem Pharmacol*. 2020;182:114217.
94. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, Zambon A, Marson P, Del Ross T, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. *J Reprod Immunol*. 2016;115:14-9.
95. Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K, Sugiura-Ogasawara M, et al. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus*. 2015;24(11):1135-42.
96. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-85.
97. Jain V, Gordon C. Managing pregnancy in inflammatory rheumatological diseases. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(1):1-12.

98. Ceccarelli F, Pirone C, Perricone C, Selntigia A, Orefice V, Pacucci VA, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus patients: a monocentric cohort analysis. *Rheumatology*. 2020.
99. Somers EC. Pregnancy and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;64:3-10.
100. Lazzaroni MG, Dall'Ara F, Fredi M, Nalli C, Reggia R, Lojacono A, et al. A comprehensive review of the clinical approach to pregnancy and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2016;74:106-17.
101. Pepe F, Stracquadiano M, Privitera A, Ciotta L, F DEL. [Gynecological and obstetrical management of rheumatic diseases in reproductive age]. *Minerva Ginecol*. 2018;70(2):178-93.
102. Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ, Huizinga TWJ, Eikenboom HCJ, Limper M, et al. An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(10):1707-20.
103. Andreoli L, Garcia-Fernandez A, Chiara Gerardi M, Tincani A. The Course of Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(7):464-70.
104. 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.
105. Kay J UK. ACR/EULAR 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;Dec 1;51(suppl\_6):vi5-9.
106. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):35-45.
107. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306.
108. Danza Á, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. El embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mitos, certezas y dudas. *Medicina Clínica*. 2016;147(7):306-12.
109. Davutoglu EA, Ozel A, Yilmaz N, Madazli R. Pregnancy outcome in 162 women with rheumatic diseases: experience of a university hospital in Turkey. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(6):1079-84.
110. Sugawara E, Kato M, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, et al. Pregnancy outcomes in women with rheumatic diseases: a real-world observational study in Japan. *Lupus*. 2019;28(12):1407-16.
111. Arkema EV, Palmsten K, Sjöwall C, Svenungsson E, Salmon JE, Simard JF. What to expect when expecting with systemic lupus erythematosus (SLE): a population-based study of maternal and fetal outcomes in SLE and pre-SLE. *Arthritis care & research*. 2016;68(7):988-94.
112. Alijotas-Reig J, Ferrer-Raventós JC. Trombofilia congénita y aborto recurrente: estrategias diagnósticas y recomendaciones terapéuticas. *Medicina Clínica*. 2005;125(16):626-31.
113. Østensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME, et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):376-86.
114. Galappathy P, Jayasinghe JDD, Paththinige SC, Sheriff RMH, Wijayarathne LS. Pregnancy outcomes and contraceptive use in patients with systemic lupus Erythematosus, rheumatoid arthritis and women without a chronic illness: a comparative study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(6):746-54.
115. Sammaritano LR, Bermas BL. Pregnancy and rheumatic diseases. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*: Elsevier; 2017. p. 572-86.
116. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2007;46(11):1634-40.
117. Giles I, Yee C-S, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nature Reviews Rheumatology*. 2019;15(7):391-402.



118. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Arterial/venous thrombosis, fetal loss and stillbirth in pregnant women with systemic lupus erythematosus versus primary and secondary antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):212.
119. Liu L, Sun D. Pregnancy outcomes in patients with primary antiphospholipid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(20):e15733.
120. Karimzadeh P, Shenavandeh S, Asadi N. Maternal and Fetal Outcomes in Iranian Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Five-Year Retrospective Study of 60 Pregnancies. *Curr Rheumatol Rev*. 2019;15(4):321-8.
121. Nili F, McLeod L, O'Connell C, Sutton E, McMillan D. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome. *J Neonatal Perinatal Med*. 2013;6(3):225-30.
122. Clowse ME, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3640-7.
123. Luo Y, Zhang L, Fei Y, Li Y, Hao D, Liu Y, et al. Pregnancy outcome of 126 anti-SSA/Ro-positive patients during the past 24 years--a retrospective cohort study. *Clin Rheumatol*. 2015;34(10):1721-8.
124. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;218(3):287-93. e1.
125. Hamijoyo L, Martha JW, Hidayat S, Akbar MR, Tantonio H, Sakasmita S, et al. Risk Factors for Poor Pregnancy Outcome in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Acta Med Indones*. 2019;51(2):102-9.
126. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):2060-8.
127. Lightstone L, Hladunewich MA. Lupus Nephritis and Pregnancy: Concerns and Management. *Semin Nephrol*. 2017;37(4):347-53.
128. Izmirly PM, Costedoat-Chalumeau N, Pisoni CN, Khamashta MA, Kim MY, Saxena A, et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*. 2012;126(1):76-82.
129. Morel N, Georjin-Lavialle S, Levesque K, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Le Bidois J, et al. [Neonatal lupus syndrome: Literature review]. *Rev Med Interne*. 2015;36(3):159-66.
130. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Association between primary Sjögren's syndrome and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(8):1949-55.
131. Bustillos J, Avila D, Karchmer S, Durán O. Trascendencia de las trombofilias durante el embarazo.
132. Hasbún J, Conte G. Manejo de la embarazada con trombofilia hereditaria. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2003;68(6):458-70.
133. Canti V, Castiglioni MT, Rosa S, Franchini S, Sabbadini MG, Manfredi AA, et al. Pregnancy outcomes in patients with systemic autoimmunity. *Autoimmunity*. 2012;45(2):169-75.
134. Kemp M, Thomas W. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Lupus*. 2018;27(1\_suppl):28-31.





# **CAPÍTULO X: ANEXOS**

## ANEXO 1: CERTIFICADO PEIBA

**JUNTA DE ANDALUCÍA**

**CONSEJERÍA DE SALUD**  
Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación

### DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO como secretario/a del CEIM/CEI Provincial de Granada

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: EVALUAR LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR EN MUJERES EMBARAZADAS CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y TROMBOFILIAS

Protocolo, Versión: 1  
HIP, Versión: 1  
CI, Versión: 1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Granada a 06/06/2018

D/Dª. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO, como Secretario/a del CEIM/CEI Provincial de Granada



Código Seguro De Verificación:	E7b5f4458064de0d7448d388e6d66454bf9e8a66	Fecha	06/06/2018
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Cristina Lucia Davila Fajardo		
Uri De Verificación	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/E7b5f4458064de0d7448d388e6d66454bf9e8a66">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/E7b5f4458064de0d7448d388e6d66454bf9e8a66</a>	Página	1/3



## CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 25/05/2018 y recogida en acta 5/18 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: EVALUAR LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS EN UNA CONSULTA MULTIDISCIPLINAR EN MUJERES EMBARAZADAS CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS AUTOINMUNES SISTÉMICAS Y TROMBOFILIAS

Protocolo, Versión: 1  
 HIP, Versión: 1  
 CI, Versión: 1

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

**Presidente/a**

D/D<sup>a</sup>. Fidel Fernández Quesada

**Vicepresidente/a**

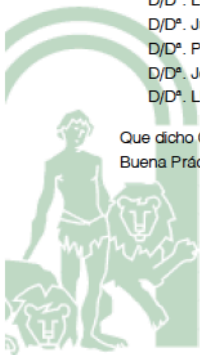
D/D<sup>a</sup>. Francisco Manuel Luque Martínez

**Secretario/a**

D/D<sup>a</sup>. CRISTINA LUCIA DAVILA FAJARDO

**Vocales**

D/D<sup>a</sup>. JESÚS CARDONA CONTRERAS  
 D/D<sup>a</sup>. Jesús Martínez Tapias  
 D/D<sup>a</sup>. Juan Ramón Delgado Pérez  
 D/D<sup>a</sup>. Berta Gorlat Sánchez  
 D/D<sup>a</sup>. José Darío Sánchez López  
 D/D<sup>a</sup>. Juana María de Haro Castellano  
 D/D<sup>a</sup>. José Cabeza Barrera  
 D/D<sup>a</sup>. Juan Morales Arcas  
 D/D<sup>a</sup>. Juan Mozas Moreno  
 D/D<sup>a</sup>. José Uberos Fernández  
 D/D<sup>a</sup>. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN  
 D/D<sup>a</sup>. José Antonio López Escámez  
 D/D<sup>a</sup>. MAXIMILIANO OCETE ESPINOLA  
 D/D<sup>a</sup>. Joaquina Martínez Galán  
 D/D<sup>a</sup>. AURORA BUENO CAVANILLAS  
 D/D<sup>a</sup>. Paloma Muñoz de Rueda  
 D/D<sup>a</sup>. Manuel Gálvez Ibáñez  
 D/D<sup>a</sup>. Esther Espínola García  
 D/D<sup>a</sup>. ANTONIO MORALES ROMERO  
 D/D<sup>a</sup>. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO  
 D/D<sup>a</sup>. MIGUEL LÓPEZ GUADALUPE  
 D/D<sup>a</sup>. MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ CARRIÓN  
 D/D<sup>a</sup>. JUAN ROMERO COTELO  
 D/D<sup>a</sup>. JOSÉ LUIS MARTÍN RODRÍGUEZ  
 D/D<sup>a</sup>. JUAN DIAZ GARCIA  
 D/D<sup>a</sup>. Luis Javier Martínez González  
 D/D<sup>a</sup>. Juan de Dios Luna del Castillo  
 D/D<sup>a</sup>. Pilar Guijosa Campos  
 D/D<sup>a</sup>. José Luis Martín Ruiz  
 D/D<sup>a</sup>. LUIS MIGUEL DOMENECH GIL



Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

<b>Código Seguro De Verificación:</b>	<b>f7b5f4458064de0d7448d388e6d66454bf9e8a66</b>	<b>Fecha</b>	06/06/2018	
<b>Normativa</b>	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
<b>Firmado Por</b>	Cristina Lucia Davila Fajardo			
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/f7b5f4458064de0d7448d388e6d66454bf9e8a66">https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/f7b5f4458064de0d7448d388e6d66454bf9e8a66</a>	<b>Página</b>	2/3	





# UNIVERSIDAD DE GRANADA

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**ESCUELA DE DOCTORADO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA**