

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Facultad de Medicina

**Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y
Ginecología**



**ESTUDIO DE MARCADORES ECOGRÁFICOS
PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE
BLOQUEO CARDIACO CONGÉNITO EN
GESTANTES PORTADORAS DE LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO ANTI-Ro
POSITIVO**

MARIOLA ORTIN MARCO

Dirigido por el Dr. Eduardo Cazorla Amorós

ALICANTE, 2015

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar mi agradecimiento va dirigido a las personas que me ayudaron en ser lo que hoy soy y que, aunque físicamente no están, siempre perdurarán en mis recuerdos y siguen estando presentes en cada momento de mi vida.

A mi familia, por apoyarme siempre y estar a mi lado.

A mis compañeros y director de tesis por hacer que cada día vaya con una sonrisa a trabajar y poder entregarme a un trabajo de ayuda y dedicación a los demás. Y por ayudarme incondicionalmente en todo el proceso de realización de este trabajo.

A mis amigos, muchos de ellos fruto de mi trabajo y que siempre agradeceré su apoyo y ayuda en los momentos buenos y menos buenos.

Por último, a mi alma gemela, a la persona que llegó del cielo y que gracias a su luz ilumina mi camino y mi alma.



ÍNDICE

1. INTRODUCCION:	
1.1.Aspectos generales sobre el Lupus eritematoso sistémico.	11
1.1.1.Definición.	11
1.1.2.Epidemiología.	11
1.1.3.Patogénesis.	13
1.1.3.1.Genética.	13
1.1.3.3.Factores ambientales.	14
1.1.3.4.Factores hormonales.	15
1.2.Criterios diagnósticos.	17
1.3.Lupus eritematoso sistémico y embarazo.	20
1.4.Valoración de la actividad de la enfermedad.	20
1.4.1.Índice SLEDAI.	22
1.4.2.Índice de daño (SDI).	23
1.4.3.LAI-P (Lupus Activity Index in Pregnancy).	24
1.5.Brote de actividad lúpica.	25
1.5.1.Reconocimiento de un brote lúpico durante la gestación.	26
1.6. Factores asociados a complicaciones maternas.	31
1.7. Factores asociados a complicaciones fetales.	31
1.8.Bloqueo auriculoventricular.	32
1.8.1.Introducción.	32
1.8.2.El nodo auriculoventricular.	33
1.8.3.Bases electrofisiológicas del bloqueo auriculoventricular.	33
1.8.3.1. Excitabilidad y conducción del impulso.	33
1.8.3.2.Automatismo.	34
1.8.3.3.Conducción.	35
1.8.4.Definición de bloqueo cardiaco.	35
1.8.5.Bloqueo cardiaco fetal.	35
1.8.5.1.Introducción.	35
1.8.5.2.Inmunología.	37
1.8.5.3.Fisiopatología.	38
1.8.5.4.Los factores no dependientes de anticuerpos en el bloqueo	

cardiaco congénito: la susceptibilidad fetal.	42
1.8.5.5.Técnicas de detección de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB.	45
1.8.5.6.Enfermedades asociadas a anti Ro/SSA y anti-La/SSB.	44
1.8.5.7.Relación entre el nivel de anticuerpos maternos Anti-Ro/SSA como factor pronóstico en el desarrollo del bloqueo cardiaco fetal.	45
1.8.5.8.Clasificación de los tipos de bloqueo AV.	46
1.8.5.9.Técnicas de diagnóstico del Bloqueo Auriculoventricular fetal.	48
1.8.5.10.Marcadores utilizados para el diagnóstico ecográfico de bloqueo cardiaco fetal.	54
1.8.5.11.Técnicas para la medición del intervalo PR.	56
1.8.5.12.Nuevos marcadores ecográficos para la detección precoz del bloqueo cardiaco fetal.	58
1.8.5.13.Comparación de métodos.	61
1.9.Diagnóstico ecográfico de Bloqueo AV fetal.	62
1.9.1.Diagnóstico de Bloqueo AV de primer grado.	62
1.9.2.Diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal de segundo y tercer grado.	63
1.9.3.Correlación entre los intervalos AV mecánicos y eléctricos.	64
1.9.4.Otras manifestaciones cardiacas en fetos expuestos intraútero a anticuerpos anti-Ro/SSA maternos.	64
1.9.5.Tratamiento propuesto ante la presencia de un Bloqueo cardíaco fetal.	65
1.9.5.1.Esteroides.	66
1.9.5.2.Simpaticomiméticos (β).	67
1.9.5.3.Inmunoglobulinas intravenosas.	68
1.9.5.4.Plasmaféresis.	69
1.9.5.5.Hidroxicloroquina.	70
1.9.6.Resultados obtenidos tras la terapia trasplacentaria.	70
1.9.7.Prevencción del bloqueo cardíaco fetal.	71
1.9.8.Evolución neurocognitiva de neonatos con bloqueo cardiaco congénito y de neonatos expuestos intraútero a anticuerpos maternos Anti-Ro/SSA.	72
2- HIPOTESIS Y OBJETIVOS. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:	76
2.1. Hipótesis.	77
2.2 Objetivos.	77
2.3. Justificación del trabajo.	77

3- MATERIAL Y MÉTODOS:	79
3.1. Metodología del estudio.	80
3.2. Criterios de inclusión.	87
3.3. Criterios de exclusión.	87
4- RESULTADOS:	88
4.1. Población.	89
4.2. Casos clínicos.	89
4.3. Análisis del número y porcentaje de las variables cualitativas:	98
4.3.1. Paridad	99
4.3.2. Historia Obstétrica	99
4.4. Estadísticos descriptivos para variables cuantitativas. Test no paramétrico de Friedman para evaluar igualdad de valores medios en cada trimestre.	100
4.5. Análisis de las características fetales.	102
4.5.1. Número y porcentaje de las variables cualitativas.	103
4.5.2. Sexo fetal.	103
4.5.3. Tipo de parto.	104
4.5.4. Complicaciones neonatales.	104
4.5.5. Complicaciones al año de vida.	105
4.6. Estudio de las variables ecográficas.	105
4.6.1. Estadísticos descriptivos para variables cuantitativas. Test no paramétrico de Friedman para evaluar igualdad de valores medios a lo largo de las semanas.	105
4.6.1.1. Intervalo PR.	108
4.6.1.2. Período de contracción isovolumétrica (ICT).	109
4.6.1.3. Medición de la válvula mitral.	111
4.6.1.4. Comparación de los resultados de las variables ecográficas en el caso de bloqueo cardiaco fetal diagnosticado en nuestra serie.	112
4.6.1.5. Frecuencia cardiaca fetal.	112
4.6.1.6. Peso fetal ecográfico.	113
4.6.1.7. Otros hallazgos ecográficos.	114
4.6.1.8. Comparación de nuestra serie con las series	114

de la literatura.	
4.6.1.9. Exposición de datos de las gestantes del grupo control	115
4.6.1.9.1. Análisis de datos epidemiológicos en gestantes del grupo control.	115
4.6.1.9.2. Análisis de datos ecográficos en gestantes del grupo control.	117
5-DISCUSSION.	120
5.1. Población a estudio.	121
5.2. Características maternas.	121
5.3. Características analíticas.	122
5.4. Características fetales.	124
5.5. Variables ecográficas.	124
5.6. Resultados de las variables ecográficas del grupo control	129
5.7. Tratamiento materno tras el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal.	131
5.8. Valoración neonatal.	132
5.9. Limitaciones del estudio.	133
6-CONCLUSIONES.	135
7-ANEXO.	137
Recogida de datos	148
Decodificación de las tablas de recogida de datos	158
8-. BIBLIOGRAFÍA.	166

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia y prevalencia de LES en el mundo.

Tabla 2: Comparación entre la respuesta inmune y hormonal entre una gestación normal y la gestación en pacientes con LES.

Tabla 3. Criterios clínicos e inmunológicos.

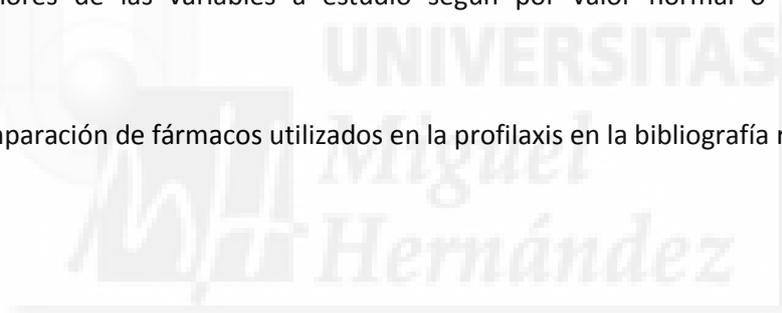
Tabla 4: Hallazgos sugestivos de un brote lúpico.

Tabla 5: Tabla comparativa de las diferentes técnicas no invasivas de monitorización de la frecuencia cardíaca fetal.

Tabla 6: Resultado de la medida de las variables ecográficas de tiempo AV realizadas mediante ecografía doppler.

Tabla 7: Valores de las variables a estudio según por valor normal o superior a la normalidad.

Tabla 8: Comparación de fármacos utilizados en la profilaxis en la bibliografía revisada.



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representación de los componentes del sistema de conducción cardiaco.

Figura 2: Ilustración de la “instalación eléctrica cardíaca.

Figura 3: Esquema de los acontecimientos relacionados con la patogénesis del bloqueo cardiaco congénito.

Figura 4: Bloqueo de primer grado AV. Se puede visualizar el alargamiento del intervalo PR.

Figura 5: Trazado de registro en Modo-M ecográfico de la conducción AV.

Figura 6: Corte de cuatro cámaras ecográfico.

Figura 7: Intervalo mecánico de tiempo PR medido en el plano de cuatro cámaras.

Figura 8: Registros ecográficos que muestran la medición del intervalo PR en la válvula mitral-aorta mediante ecografía doppler.

Figura 9: Registro mediante ecografía Doppler en el corte de cuatro cámaras donde se mide el intervalo ICT.

Figura 10: Registro ecográfico doppler donde se muestra la medida de la válvula mitral.

Figura 11: Onda de velocidad de flujo doppler de la arteria umbilical. Para su medida se prefiere un asa libre de cordón.

Figura 12: Onda de velocidad de flujo doppler de la arteria cerebral media.

Figura 13: Medición de la traslucencia nucal fetal y valoración de la presencia de hueso nasal mediante ecografía.

Figura 14: representación de la medida del ductus venoso fetal realizado en la ecografía de primer trimestre.

Figura 15: Imagen donde se muestra el registro realizado a nivel de la válvula tricúspide. Valoración durante la ecografía de primer trimestre para detectar la presencia de regurgitación tricuspídea.

Lista de abreviaturas

LES: Lupus eritematoso sistémico.
IRF5: factor regulador de Interferón 5.
ECG: Electrocardiograma.
S.E.G.O.: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
Hz: hertzios.
MHz: megahertzios.
ICP: Índice cerebro placentario.
cm: centímetros.
mm: milímetros.
2D: dos dimensiones.
3D: tres dimensiones.
DS: desviaciones estándar.
SAF: Síndrome antifosfolípido.
BAVC: Bloqueo auriculoventricular congénito.
BAV: bloqueo auriculoventricular.
NAV: nodo auriculoventricular.
NSA: nodo sinoauricular.
VCS: vena cava superior.
VSG: velocidad de sedimentación globular.
ANA: Anticuerpos antinucleares.
OD: orejuela derecha.
AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.
Lpm: latidos por minuto.
DIU: Dispositivo intrauterino.
TEC: Tejido específico de conducción.
AV: auriculoventricular.
SS: Síndrome de Sjögren .
VI: Ventrículo izquierdo.
IV: Interventricular.
VEB: Virus de Epstein Barr.
CVRS: calidad relacionada con la salud de la vida.
SCLE: lupus eritematoso cutáneo subagudo.
PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica.
LR: Likelihood ratio



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCION

1.1.Aspectos generales sobre el Lupus eritemoso sistémico.

1.1.1.Definición:

Es una enfermedad multisistémica autoinmune del tejido conectivo y que se presenta con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Esta enfermedad afecta mayoritariamente a mujeres en edad reproductiva, durante la tercera década de la vida, con una relación hombre-mujer de 9:1(1).

Es una enfermedad crónica que se desarrolla con fenómenos inflamatorios que pueden afectar a múltiples órganos entre los que destacamos las articulaciones, la piel, el corazón, los pulmones, el sistema nervioso y los riñones(2) .

En cuanto a la etnicidad, los grupos de mayor riesgo de desarrollar LES (lupus eritematoso sistémico) son los asiáticos y africanos. Le enfermedad se presenta con mayor severidad en la raza blanca(1).

La supervivencia y la calidad de vida de estas pacientes ha aumentado a lo largo de las últimas décadas(3).

Es la enfermedad del tejido conectivo más frecuente asociada en el embarazo y puerperio. La remisión de la enfermedad periconcepcional se asocia a buen resultado gestacional. Por el contrario, un LES diagnosticado durante el embarazo y/o brotes de la enfermedad en el período periconcepcional se acompaña de un pobre pronóstico tanto para el embarazo como para el curso de la enfermedad.

La fertilidad no está afectada normalmente salvo en casos de antecedente de exposición prolongada a ciclofosfamida intravenosa.

1.1.2.Epidemiología:

La incidencia aproximada es de 9.3 por 100.000 mujeres(4). La frecuencia de LES puede estar aumentando gracias al diagnóstico de esta enfermedad en estadios leves. Un ejemplo de ello lo encontramos en la literatura en el estudio de *Uramoto et al*, donde se describe una incidencia de LES en Rochester, MN,USA que ha sufrido un incremento del diagnóstico hasta casi triplicarse. Ha pasado de 1,51 por cada cada 100.000 habitantes entre 1950-1979 a 5,56 por cada 100.000 habitantes entre 1980 y 1992. En este estudio

se destaca el aumento en las tasas de supervivencia entre los años 1950-1979(5).

De la misma forma *Trager et al.* sugieren que actualmente los pacientes con lupus presentan un forma más leve de la enfermedad por lo que tendrían mejores tasas de supervivencia que pacientes de décadas pasadas gracias probablemente al diagnóstico precoz(6).

Si estudiamos la revisión de *Danchenko et al*, acerca de la incidencia y prevalencia de LES en distintos países, podemos observar la elevada prevalencia de LES en Italia, España, Martinica y entre la población Afro-Caribeña inglesa(7).

Tabla 1. Incidencia y prevalencia de LES en el mundo(1).

Pais		Incidencia (por 100.000 personas al año)	Prevalencia (100.000 personas)
Estados Unidos	Todas las razas	5.1	52.2
	Raza blanca	1.4	7.4
	Raza negra	4.5	19.5
Canada	Raza blanca	1.6	20.6
	Resto	4.7	42.3
Francia		5.0	40.0
Italia			71.0
España	Todas las razas		91.0
	Raza blanca	2.2	34.1
UK	Todas las razas	3.8	26.2
	Raza blanca	3.0	20.5
	Asiática	10.0	47.8
	Afrocaribeña	21.9	159.4
Japón		2.9	28.4

1.1.3. Patogénesis:

La patogénesis del LES permanece incierta aunque la teoría de la apoptosis podría explicar cómo el sistema inmune reconoce los antígenos intracelulares. Los autoantígenos se liberan desde las células necróticas y desde las células apoptóticas. Por otro lado, defectos en el aclaramiento de las células apoptóticas han sido descritos en esta enfermedad y dichos defectos podrían conducir a la absorción errónea por los macrófagos, los cuales presentan los antígenos intracelulares a las células B y T, derivando al inicio del proceso autoinmune(8).

El papel de las citoquinas también juegan un papel destacado en la patogénesis del LES. Se ha estudiado acerca de la sobreexpresión del tipo I de Interferón en estas pacientes, a lo que se ha llamado firma de interferón. Esta teoría aparece en el estudio llevado a cabo por Graham, en el que se muestra una asociación entre el factor regulador de Interferón 5 (IRF5) que deriva en el aumento de la expresión de múltiples isoformas de IRF5 como un factor de alto riesgo de desarrollo de LES(9).

Otra vía a estudio es la señal de transducción anómala en el LES. Un ejemplo de ello es la disminución de la expresión del receptor de cadena de la célula T y la proteína quinasa C-dependiente, el descenso de la fosforilación de la proteína quinasa C-dependiente, alteración de la traslocación del factor nuclear kB p65, y un descenso de la producción de interleucina 2. Todos ellos descritos en las células T de pacientes con LES(10).

1.1.3.1. Genética:

La susceptibilidad genética al lupus se hereda como un rasgo complejo y los estudios han sugerido que varios genes podrían ser importantes. En particular, un intervalo en el brazo largo del cromosoma 1, 1q23-24, está vinculada con el lupus eritematoso sistémico en muchas poblaciones. Clínicamente, la enfermedad activa se caracteriza por el aumento de las tasas de sedimentación de eritrocitos, pero con concentraciones normales de proteína C-reactiva (PCR). La PCR, complemento, y la proteína P amiloide del suero son importantes en la limpieza de restos de células apoptóticas, y los genes para la PCR han sido mapeados en el cromosoma 1, 1q23-24, el llamado pentraxina locus. *Russell et al* (11), examinaron la herencia de polimorfismos en el locus pentraxina en una investigación basada en la familia y reportaron una fuerte vinculación de desequilibrio dentro de cada uno de los genes PCR y amiloide sérico. Estos investigadores demostraron que un alelo de PCR 4 estaba asociado con el trastorno. Por otra parte, dos haplotipos se asociaron significativamente con una reducción de la expresión basal de PCR (PCR 2 y PCR 4). Un

alelo de PCR 4 se asoció con la producción de anticuerpos antinucleares. De este modo, los investigadores propusieron una explicación genética de la relación entre las concentraciones bajas de PCR y la producción de autoanticuerpos antinucleares y la contribución que éstas hacen al desarrollo de lupus en seres humanos.

Otro gran estudio de individuos y familias con lupus sugirió que un único polimorfismo de un nucleótido dentro de la muerte celular programada del gen 1 (PDCD1) se asociaba con el desarrollo de la enfermedad en las poblaciones europeas y mexicanas(12). Los investigadores demostraron que el alelo asociado de este polimorfismo de un solo nucleótido altera el lugar de unión para un factor de transcripción situado en un potenciador intrónico, lo que sugiere un mecanismo a través del cual puede contribuir al desarrollo de lupus eritematoso sistémico.

1.1.3.2. Factores Ambientales:

La luz del sol es el factor ambiental más obvio que puede exacerbar la enfermedad. Otros factores que se han considerado asociados al desarrollo de lupus como ha sido la exposición ocupacional a sílice cristalina, donde el estudio de *Parks et al*(13), mostró que más pacientes en el grupo de estudio tenían una historia de exposición medio o medio alto a la exposición de sílice en casos de trabajo en agricultura que el grupo control (el 19 % contra el 8 %). De la misma manera se demostró relación entre la exposición profesional al mercurio de los trabajadores agrícolas que mezclan pesticidas y entre trabajadores dentales, aunque el número real expuesto al mercurio fue pequeño.

En cuanto al virus de Epstein-Barr (VEB) también ha sido identificado como un posible factor en el desarrollo de lupus. Este virus puede residir en y actúa recíprocamente con las células B. *Gross et al*(14), relataron en su estudio una alta frecuencia de células de B infectadas por VEB en pacientes lupus comparados con el grupo control, y estas células infectadas eran predominantemente las células de memoria B. No había ninguna relación con la terapia inmunosupresora, y los pacientes con brote de la enfermedad activa tenían más células infectadas que los pacientes con la enfermedad en estado quiescente. A pesar de los hallazgos del incremento de la frecuencia en células infectadas, de la carga viral y la expresión genética viral, no lo interpretan como una implicación directa del virus en el desarrollo de lupus argumentando una alteración en la regulación inmune que puede resultar en una expresión aberrante del VEB.

Factores asociados al desarrollo de lupus eritematoso sistémico:

- La luz solar.
- Fármacos: más de 100 fármacos descritos asociados a LES inducido por fármacos.
- Virus de Epstein-Barr.
- Anomalías en la apoptosis.
- Anomalías en la transducción de la señal.
- Los patrones de citoquinas: interferón, disminución de la interleucina 2 de las células T.
- Genes: los genes PCR y genes P de amiloide sérico, receptores FcγR, la muerte celular programada.
- La exposición ocupacional: sílice, pesticidas, mercurio.

1.1.3.4. Factores hormonales:

El LES es una enfermedad que afecta a mujeres en edad fértil y ha habido muchos estudios demostrando que los estrógenos exógenos exacerban el lupus o incrementan el riesgo de desarrollar este trastorno. En el estudio *Nurses Health Study*(15), el uso de anticonceptivos orales se asoció con un riesgo ligeramente superior de desarrollo de esta enfermedad, con un riesgo relativo para las usuarias frente a las no usuarias de 1:9. En cambio el papel de la terapia hormonal sustitutiva no se pudo demostrar con claridad que pueda estar asociado con un mayor riesgo de LES. El estudio *SELENA*(16) asignó al azar a mujeres con lupus para recibir terapia hormona sustitutiva o un placebo. Aunque las mujeres que recibieron tratamiento hormonal no tenían incremento en el número de brotes severos, presentaron más episodios de brotes leves a moderados que aquellas que recibieron placebo. El uso de combinados orales de estrógenos de los anticonceptivos orales ha sido desaconsejado por el riesgo de desarrollo de un brote lúpico. Otros estudios han podido demostrar la ausencia de diferencias significativas en las tasas de brote severo o leve-moderado en aquellas pacientes con lupus y en tratamiento con combinados de estrógenos a baja dosis o placebo durante un año. Los investigadores sugieren que este tipo de contracepción podría considerarse en aquellas pacientes con lupus con necesidad de una terapia contraceptiva eficaz por el consumo de citotóxicos, para el alivio de los brotes de la enfermedad que se presentan con la menstruación y para la protección de la pérdida de hueso relacionada con el uso de esteroides. De la misma manera demostraron no haber diferencias significativas tras un año de tratamiento con contraceptivos orales combinados, minipíldora contraceptiva y el uso de DIU de cobre, en el desarrollo de actividad de la enfermedad y tasa de brotes(17).

Tabla 2: Comparación entre la respuesta inmune y hormonal entre una gestación normal y la gestación en pacientes con LES(18).

Respuesta inmune y hormonal	Embarazo normal	Embarazo con LES	Manifestaciones clínicas asociadas
Th17: IL-17	Alta	Elevación más marcada	Pérdida gestacional y preeclampsia
Estradiol y progesterona	Alta en el Segundo y tercer trimestre	Bajos en el segundo y tercer trimestres	Pérdida fetal y empeoramiento de la función placentaria
IL-6	Baja en primer trimestre pero elevada en el tercero	Bajos en los tres trimestres	Alteración de la respuesta inmune de células B y T
IL-10	Baja en primer trimestre pero elevada en el tercero	Alta desde el periodo preconcepcional, embarazo y postparto	Estimulación continua de células B
Células Treg	Alta	Bajo número y función empeorada	Actividad lúpica
Quimiocinas CXCL8/IL-8 CXCL9/MIG CXCL10/IP-10	Bajos	Elevación de la concentración sérica	Aumenta la tasa de complicaciones gestacionales y brotes lúpicos
Ficolin-3	bajo	Aumenta	Hemólisis
IFN- α	bajo	Concentración aumentada	Contribuye a preeclampsia
C4d	bajo	Concentración aumentada	Bajo peso placentario y neonatal
Prolactina	bajo	Concentración aumentada	Actividad lúpica

En esta tabla se hace referencia a las diferencias existentes entre una gestación normal y una con LES en cuanto a los cambios que se producen en la respuesta inmune y hormonal.

1.2. Criterios diagnósticos:

Para el diagnóstico se requiere la presencia de **4 o más criterios** de los siguientes:

Los criterios para el diagnóstico de LES se realizarán en base a la nueva clasificación de 2012: The Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Classification 2012 criteria(19).

Se clasificará a un paciente con LES si cumple lo siguiente:

- El paciente presenta cuatro de los criterios de la lista, incluyendo al menos un criterio clínico y otro inmunológico.
- Paciente con biopsia renal compatible con nefritis lúpica además de anticuerpos positivos ANA o anti-ds DNA.

Tabla 3. Criterios clínicos e inmunológicos (19):

<i>Criterios clínicos</i>	
Lupus cutáneo agudo	Rash malar (no lupus discoide malar), lupus bulloso, necrosis tóxica epidérmica variante de LES, rash maculopapular, rash malar fotosensible en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo (lesiones no induradas psoriasiformes y/o lesiones anulares policíclicas que se resuelven sin cicatriz, aunque cursan ocasionalmente con despigmentación o telangiectasias postinflamatorias).
Lupus cutáneo crónico	Rash malar clásico discoide; localizado (por encima del cuello); generalizado (por encima y por debajo del cuello); lupus profundo hipertrófico (verrucoso); paniculitis lúpica (profunda); lupus mucoso; lupus eritematoso tumido; lupus sabañón (chilblains lupus),

	superposición entre lupus/liquen plano.
Úlceras orales	Palatinas, bucales, linguales o nasales en ausencia de otras causas como vasculitis, infección (herpes), enfermedad de Behçet, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reactiva o ingesta de comidas ácidas.
Alopecia	Adelgazamiento difuso o fragilidad capilar con pelos rotos visibles en ausencia de otras causas como alopecia areata, fármacos, déficit de hierro y alopecia androgénica.
Sinovitis	Afecta a dos o más articulaciones, caracterizada por inflamación, derrame, edema o dolor en dos o más articulaciones y rigidez matutina de 30 o más minutos.
Serositis	Pleuritis típica durante más de un día o derrame pleural o roce pleural; dolor pericárdico (dolor con mejoría en sedestacion) durante más de un día o derrame pericárdico o roce pericárdico o pericarditis en electrocardiografía en ausencia de otras causas como infección, uremia y síndrome o pericarditis de Dressler.
Renal	Índice proteínas/creatinina (u orina de 24 horas) de 500mg de proteínas/24 horas o cilindros hemáticos.
Neurológico	Convulsiones, psicosis, neuritis múltiple

	(en ausencia de otras causas conocidas como vasculitis primaria), mielitis, neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas como vasculitis primaria, infección y diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de otras causa como uremia, fármacos y tóxico-metabólicas).
Anemia hemolítica	
Leucopenia	Leucopenia $<4.000/mm^3$ al menos una vez en ausencia de otras causas como Felty, fármacos e hipertensión portal. Linfopenia $<1.000/\mu l$ en alguna ocasión en ausencia de otras causas como esteroides, fármacos e infección.
Trombocitopenia	Al menos $<100.000/mm^3$ (en ausencia de otras causas conocidas como fármacos, hipertension portal y Púrpura trombótica trombocitopénica).
<i>Criterios inmunológicos</i>	
ANA	Por encima del rango de referencia.
Anti-dsDNA	Por encima del rango de referencia, excepto ELISA: dos veces por encima del rango de referencia.
Anti-Sm	
Anticuerpos Antifosfolípido	Alguno de los siguientes: Anticoagulante lupico, VDRL falso positivo, Anticardiolipinas (IgM, IgG o IgA) titulo medio o alto. Anti- $\beta 2$ glicoproteina (IgA, IgM o IgG).
Hipocomplementemia	Disminución de C3, C4, CH50

Coombs directo positivo	En ausencia de anemia hemolítica.
-------------------------	-----------------------------------

1.3. Lupus y Embarazo:

Los embarazos en pacientes con lupus presentan un mayor riesgo de aborto involuntario espontáneo, preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, muerte fetal y parto prematuro. El grado de riesgo depende de varios factores en el momento de la concepción, incluyendo la presencia de la nefritis lúpica, hipertensión arterial, anticuerpos antifosfolípido y enfermedad activa. La hipertensión pulmonar surge en hasta el 14% de los pacientes con lupus y la ésta se puede presentar incluso de forma leve en el 37% de las pacientes(20). La presencia de hipertensión pulmonar durante la gestación confiere un alto riesgo de muerte materna, por lo que estas pacientes deben ser valoradas en unidades multidisciplinarias especializadas.

El embarazo puede exacerbar la actividad de la enfermedad, los brotes aparecen en un 30-60% de las gestantes con LES y son más comunes en gestantes con nefritis lúpica y en aquellas con enfermedad actividad en el momento de la gestación. El resultado de la evolución de la gestación se ve afectado por la enfermedad renal, que hasta en aquellas pacientes con enfermedad renal inactiva se asocia a un riesgo incrementado de preeclampsia, pérdida fetal y retraso del crecimiento intrauterino(21).

1.4. Valoración de la actividad de la enfermedad:

El LES es una enfermedad compleja, multisistémica caracterizada por remisiones y exacerbaciones. El curso de la enfermedad de LES varía desde fases de enfermedad activa a periodos de remisión de la enfermedad. Los pacientes diagnosticadas de esta patología pueden presentar eventos que están relacionados con la actividad de la enfermedad, daño irreversible crónico y los efectos adversos de los medicamentos. La monitorización de cada uno de estos aspectos es difícil, pero es esencial para conseguir un buen control de los pacientes. El uso de herramientas validadas y fiables es, por tanto, fundamental para el manejo de estas pacientes y para permitir comparaciones entre los pacientes con LES de diferentes centros(22).

La evaluación de los pacientes con este diagnóstico incluye la determinación de los

5 dominios: actividad de la enfermedad, daño crónico resultante de la actividad o su tratamiento, los efectos adversos de los medicamentos, la calidad relacionada con la salud de la vida (CVRS) y el impacto económico. Hasta la fecha, no existe un acuerdo universal sobre las herramientas óptimas para ser utilizados para evaluar cada uno de los 5 dominios en LES. Ya sea en entornos de investigación o de atención clínica, los investigadores y los reumatólogos deben identificar las herramientas apropiadas adaptadas a la investigación en particular o las necesidades clínicas(23).

Anexo 1: Tabla resumen de las diferentes escalas que determinan el índice de actividad de la enfermedad lúpica.

Uno de los índices de actividad lúpica más utilizados es el *Lupus Erythematosus Activity Index* (SLEDAI). Esta escala permite determinar la intensidad de la enfermedad lúpica en un momento dado y establecer el tratamiento adecuado, según los signos que se manifiesten. Este índice es fácil de usar e interpretar. El “índice de actividad” define el grado de afección lúpica en cualquier momento dado, y puede variar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente(24).

La determinación del grado o intensidad de la enfermedad, en un momento determinado, establece los criterios terapéuticos y, a largo plazo, identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente; y por tanto, es de utilizada para establecer el pronóstico a largo plazo y para deteminar el tratamiento(25).

En 1988 un grupo de investigadores británicos publicó el *British Lupus Isles Assessment Group Index* (BILAG), cuestionario de 86 ítems con base en los síntomas de ocho sistemas.

En 1989 se realizó el *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM), el cual determina, por lo menos con un mes previo, el grado de afección y su puntuación va de 0 a 84 puntos.

La Universidad Johns Hopkins de San Francisco, California, desarrolló el *Lupus Activity Index* (LAI), en 1992, que resume de manera global cinco partes que definen la actividad de la enfermedad que acontece hasta 14 días previos.

En 1990 *Bombardier et al*, presentaron el trabajo inicial de lo que posteriormente, en 1992, pasara a llamarse el Índice de Actividad Lúpica (IALES), SLEDAI, que a diferencia de los demás, permitía una rápida revisión de los signos y síntomas manifestados, al menos, 10

días antes. Este Índice de Actividad Lúpica (SLEDAI) experimentó dos modificaciones: el MEX SLEDAI, diseñado para países en vías de desarrollo y creado por mexicanos, el cual no incluye algunos parámetros inmunológicos de laboratorio como el complemento y tiene ciertas variaciones en los ítems, y el SELENA SLEDAI, diseñado para mujeres y que también muestra algunas modificaciones.

Más tarde surgió el RIFLE, *Response Index For Lupus Erythematosus*, que contiene 60 puntos y se basa en la escala de puntuación de Likert (presente, ausente, presente grave, sin modificaciones, respuesta parcial y resolución).

En el año 2000 *Gladman et al.* realizaron una modificación al SLEDAI, el cual se denominó SLEDAI-2K. Éste se ha revisado y calificado como válido para la evaluación de la actividad lúpica.

1.4.1. Índice SLEDAI:

Este sistema de puntuación se caracteriza por ser una revisión por sistemas (exámen físico, interrogatorio y pruebas de laboratorio) y el cual determina con cierta certeza el grado de actividad o la intensidad del brote de la enfermedad lúpica en un momento exacto, que precisa manifestarse al menos 10 días antes de su realización.

Esta escala se basa en una serie de diferentes puntos e incluye la revisión de diversos sistemas (nervioso central y periférico, cardiovascular, nefrológico, esquelético, entre otros) en el exámen físico del paciente. El clínico debe indicar los hallazgos positivos en cada sistema y establecer una puntuación; esta puntuación se sumará y, según los resultados o la prevalencia dentro de un ítem de uno o más síntomas, se clasificará al paciente en actividad leve o en remisión, moderada y severa (26).

La puntuación en esta escala va de 0 a 105 puntos; no obstante, la manifestación de uno o dos signos en uno de los puntos, por ejemplo, uno de seis síntomas mayores, se catalogará automáticamente como actividad severa, aunque esta puntuación sea baja y los síntomas restantes se ubiquen en categorías más bajas, ya que los signos mayores prevalecen sobre los demás signos menores presentes en la puntuación.

Se aplica en cualquier grupo de edad. Y se ha comprobado y corroborado con el lupus eritematoso sistémico infantil y en revisiones recientes del SLEDAI 2K, además de sus variaciones (MEX SLEDAI y el *Systemic Lupus Activity Measure-Revised* [SLAM- R]).

La aplicación de esta herramienta es relativamente fácil, sólo se requiere un conocimiento y un manejo adecuado de los ítems contenidos. Implica tanto la valoración como la realización de exámenes por más de una especialidad, así como los datos de laboratorio.

La actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4), mientras que la actividad moderada fluctuará entre 4 y 8. Una actividad severa o grave o un brote siempre mostrará uno de los parámetros de valor igual a 8. Uno o más signos dentro de los criterios mayores, esto es 8, sitúa la enfermedad en un grado de severidad o brote, en tanto que 1 de 5 le cataloga como leve-moderada.

Para el seguimiento del paciente también se han establecido parámetros adicionales relacionados con la puntuación; por tanto, una recaída produce un aumento de más de tres puntos, la disminución de la actividad se observa con reducción de tres o más puntos, mientras que la persistencia de la actividad es igual o más o menos tres puntos. La remisión puede mostrar una puntuación igual a cero por un mínimo de tres meses, aunque raramente se alcanza, y el paciente manifiesta valores bajos por largos periodos(27).

En reumatología insisten en la aplicación del SLEDAI o cualquier otra escala similar en cada visita del paciente(28).

1.4.2. Índice de daño (SDI):

Otra herramienta que debe considerarse en el tratamiento de estos pacientes es el uso del Índice de Daño de Lupus Eritematoso (SDI). Este índice establece el grado de daño tisular desde el inicio de la enfermedad, y en cuya valoración es necesario que los signos y síntomas se manifiesten al menos seis meses previos al exámen(25).

Los daños en un órgano o sistema pueden ser el resultado de una enfermedad previa, una enfermedad interrecurrente o el tratamiento. La actividad acumulada o persistente puede originar daño tisular, es decir, los procesos inflamatorios en un tejido específico inducen daño progresivo en él y puede agravarse con cualquiera de los factores descritos(25).

El índice de daño también permite originar protocolos de tratamiento en diferentes pacientes, debido a la multivariabilidad de respuestas y procesos que la enfermedad desarrolla entre la población. Del mismo modo, permite catalogar a un paciente en un

estadio determinado, que será de gran importancia para establecer un pronóstico a corto plazo.

La última revisión del sistema SLEDAI es el SRI-50. Se ha podido demostrar su validez y permite medir $\geq 50\%$ de la mejoría en el grado de actividad de la enfermedad en pacientes con LES entre visitas(29).

La escala que más se utiliza durante el embarazo es la escala SLEDAI modificada para el embarazo o SLEPDAI(20). De la escala SLEDAI de 24 descriptores, 15 de ellos fueron modificados dando lugar a la escala SLEPDAI con el fin de optimizar la diferenciación de los signos de actividad lúpica y síntomas de los cambios relacionados con el embarazo. SLEPDAI no se ha validado formalmente, a pesar de que se ha utilizado en un estudio para evaluar el efecto de la hidroxicloroquina en las exacerbaciones de LES en mujeres embarazadas.

Anexo 2: Tabla de modificación de la escala SELENA-SLEDAI para la valoración de la actividad de lupus durante la gestación(21).

1.4.3. LAI-P (Lupus Activity Index in Pregnancy)(22)(30).

El valor total de esta escala es una media aritmética de los siguientes valores: la media de los grupos 1, 3 y 4 y el valor máximo del grupo 2 (máximo de 3). El resultado se sitúa en un rango entre 0 y 2,6. Se define como exacerbación de la enfermedad cuando hay un incremento de al menos 0,25 puntos en relación al exámen previo.

Los resultados del análisis de la escala LAI-P de *Ruiz-Irastorza*(30) concluyen que es una escala validada para la medición del índice de actividad de la enfermedad durante la gestación y puerperio. Teniendo en cuenta la utilidad de LAI-P para el diagnóstico de los brotes de enfermedad, se alcanzan una sensibilidad y especificidad superior al 90%.

Por tanto, podemos concluir que existen tres escalas de valoración de la enfermedad durante la gestación: SLEPDAI, LAI-P y la escala modificada m-SLAM (modified Systemic Lupus Activity Measure). El hecho de existir escalas adaptadas al embarazo es debido a los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo pueden mimetizar un inicio de actividad lúpica(22).

Anexo 3: Tabla de Escala LAI-P.

El valor de LAI-P se obtiene sumando los valores de a,b,c,d y se divide entre 4. El valor máximo que se puede obtener es de 2.6. Una exacerbación de la enfermedad también se puede definir como un incremento en un valor igual o superior a 0.25 puntos.

1.5. Brote de actividad lúpica (Flare):

Las definiciones actuales de un brote lúpico son imprecisas, por lo que se utilizan escalas de valoración, como las ya mencionadas (SLEDAI, LAI-P, m-SLAM). No todos los brotes tienen las mismas características. La frecuencia de estos brotes puede ser más bajo en el tercer trimestre. Las tasas de aparición de brotes van desde 13,5 hasta 65% de los embarazos en mujeres afectadas(21,29).

Los criterios sugeridos para definir un brote son: afectación dermatológica, artritis, hematuria, fiebre no secundaria a una infección, dolor a la inspiración, adenopatías, leucopenia, trombocitopenia menor a $80.000/\text{mm}^3$, descenso del nivel sérico de complemento y aumento del título de anticuerpos anti-DNA. En cambio, los marcadores invalidados para el diagnóstico de brote son: alopecia, enrojecimiento facial o palmar, artralgia, dolor musculoesquelético, anemia leve, fatiga, disnea leve e hiperventilación, lo cual refleja niveles elevados de progesterona(21).

Algunos de los síntomas y hallazgos de laboratorio de un embarazo normal pueden imitar los signos y síntomas propios del LES, por lo que es más difícil de diagnosticar un brote de lupus durante el embarazo. Algunos estudios recientes han utilizado medidas validadas de actividad de la enfermedad y han encontrado un aumento de dos a tres veces en la actividad de la enfermedad lúpica durante el embarazo. Los órganos más comúnmente afectados en los brotes de lupus durante el embarazo son la piel, los riñones, la sangre y las articulaciones. En relación con los pacientes con LES no embarazadas, los brotes que afectan a las articulaciones son menos comunes, mientras que los brotes renales y hematológicos se incrementan en frecuencia durante el embarazo en pacientes con esta enfermedad. Aproximadamente el 15-30% de los pacientes que desarrollan un brote tendrá manifestaciones graves de la enfermedad, con la participación de los riñones y otros órganos internos(21). El principal factor clínico para la reactivación del lupus durante la gestación es la presencia de enfermedad activa en los seis meses previos a la gestación, así como la suspensión de la medicación como la hidroxicloroquina y la azatioprina. Las

pacientes con LES activa y nefritis lúpica se consideran las de mayor riesgo de presentar complicaciones durante la gestación(31).

1.5.1. Reconocimiento de un brote lúpico durante la gestación:

El reconocimiento de un brote de lupus durante el embarazo puede ser difícil, como ya hemos comentado previamente, los signos y síntomas pueden imitar a los de embarazo normal. En la siguiente tabla se muestra la diferencia entre los hallazgos sugestivos de un brote lúpico y las características encontradas en un embarazo normal pero que simulan un brote(32).

Tabla 4: Hallazgos sugestivos de un brote lúpico(32).

Característica	Hallazgos indicativos de brote lúpico	Hallazgos en un embarazo normal que imitan un brote
Clinica	Rash activo Artritis inflamatoria Linfadenopatía Fiebre > 38°C (no relacionada con infección o fármaco) Pleuritis Pericarditis	Fatiga Artralgias Derrame articular de rodillas Mialgias Eritema malar y palmar Pérdida capilar postparto Síndrome del túnel del carpo Edema de manos, piernas y cara Disnea leve en reposo
Velocidad de sedimentación (VSG) ₁	Aumentada	18–46mm/h <20 semanas de gestación. 30–70mm/h ≥20 semanas de gestación

Anemia	Hemoglobina < 10.5 g/dl	Hemoglobina >11 g/dl durante las primeras 20 semanas de gestación. Hemoglobina >10.5 g/dl después de la semana 20 de gestación.
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas < 95.000/ μ l	Leve en aproximadamente 8%
Sedimento de orina	Hematuria o clastos celulares	Hematuria poco frecuente proveniente de la contaminación vaginal
Proteinuria	\geq 300mg/dia	< 300mg/dl
Anticuerpos anti-DNA ds	Títulos aumentados	Títulos negativos o estables
Complemento	caída de \geq 25%	Aumentados normalmente

¹La velocidad de sedimentación es un marcador de actividad de la enfermedad. Normalmente se eleva en el embarazo y se ha omitido de todas las escalas de actividad de enfermedades específicas del embarazo(32).

La hipocomplementemia y la positividad al DNA de doble cadena por si solos se consideran factores predictivos de mal pronóstico durante el segundo trimestre. La hipocomplementemia también se ha asociado a retraso del crecimiento intrauterino en comparación con embarazos con niveles normales de complemento(31).

Los brotes que se presentan durante la gestación se pueden clasificar como: leve, si presentan artralgias, manifestaciones cutáneas y alteraciones hematológicas, que no precisan tratamiento médico. Moderado, si asocian serositis o las manifestaciones de brote leve que requieren tratamiento con corticoides y severo, en casos de brote renal o neuropsiquiátrico u otras manifestaciones que requieran ingreso hospitalario(33).

La mayoría de los pacientes se mantienen estables o en periodos de remisión de la enfermedad durante la gestación, continuando con la medicación habitual. Pero a pesar de

ello, un 50% de los pacientes presentan algún episodio de brote durante la gestación, siendo la mayoría de los mismos leves y teniendo lugar con mayor frecuencia durante el segundo trimestre de gestación o en el puerperio(33).

El perfil analítico solicitado en cada trimestre en todas las pacientes son los siguientes:

- Hemograma básico: hemoglobina (g/dl), Hematocrito (%), volumen corpuscular medio (fl), Hemoglobina corpuscular media (pg), Plaquetas ($\times 10^3 \mu\text{l}$), volumen plaquetar medio (fl). Leucocitos ($\times 10^3 \mu\text{l}$), neutrófilos (%), eosinófilos (%), basófilos (%), monocitos (%), linfocito (%).
- Coagulación: tiempo de protrombina (unidad: sg), Índice de Quick (%), INR , TTPA (medido en sg).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Estudio bioquímico, que incluye un perfil hepático (GOT, GPT, LDH) medidas en UI/l, perfil férrico (incluye el nivel de hierro en sangre, ferritina medida en ng/ml), el nivel de glucosa (mg/dl), ácido úrico (mg/dl), creatinina sérica (mg/dl), urea (mg/dl), bilirrubina total (mg/dl).
- Sedimento de orina. Sedimento de orina, que incluye una bioquímica en orina. Parámetros: microalbuminuria (mg/dl), creatinina en orina (mg/dl), cociente proteínas/creatinina (mg/g), cociente microalbumina/creatinina (mg/g) y proteínas totales en orina (mg/dl), proteínas en orina en tiempo (mg/tiempo).
- Urocultivo de orina.
- Marcadores analíticos de actividad de la enfermedad:
 - Anticuerpos anti-DNA de doble cadena (Anti-DNA ds): es un tipo específico de anticuerpo ANA encontrado en aproximadamente el 30% de las personas con lupus sistémico. Menos del 1% de los individuos sanos tienen este anticuerpo, por lo que es útil para confirmar el diagnóstico. La ausencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, sin embargo, no excluye un diagnóstico de LES. La presencia de anticuerpos anti-DNA ds a menudo sugiere la presencia de una enfermedad más grave, como la nefritis lúpica. Cuando la enfermedad está activa, especialmente a nivel renal, se encuentran cantidades altas de anticuerpos anti-ADN ds. Tres pruebas se utilizan actualmente para detectar anticuerpos anti-DNA ds, es decir, vinculados a la enzima de ensayo inmunoenzimático (ELISA), inmunofluorescencia Crithidia luciliae, y mediante radioinmunoensayo(32).

- ANA (Anticuerpos antinucleares). Son un tipo de autoanticuerpos dirigidos contra los núcleos de las células. El 98% de todas las personas con LES tiene una prueba de ANA positiva, por lo que es la prueba diagnóstica más sensible para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Se denomina así porque se determina mediante inmunofluorescencia. La prueba se lee como positiva si se observan células fluorescentes. Por lo general, los resultados de la prueba ANA son reportados en los títulos y patrones. El título informa acerca de las veces que el técnico de laboratorio diluye el plasma sanguíneo para obtener una muestra de ANA. Cada título implica la duplicación de la cantidad de fluido de prueba, de modo que la diferencia entre un título de 1: 640 y 1: 320 es uno de dilución. Un título por encima de cierto nivel califica como un resultado positivo. Los títulos de ANA pueden aumentar y disminuir en el transcurso de la enfermedad; estas fluctuaciones no se correlacionan necesariamente con la actividad de la enfermedad. Por lo tanto, no es útil para seguir la prueba ANA en alguien ya diagnosticados. Los anticuerpos ANA también están presentes en los individuos sanos (10.5%) y las personas con otras enfermedades del tejido conectivo, tales como esclerodermia y la artritis reumatoide. Por otra parte, alrededor del 20% de las mujeres sanas tendrá un ANA positivo débil, y la mayoría de estas personas nunca desarrollará signos de esta patología. Por lo tanto, una prueba ANA positiva por sí sola nunca es suficiente para diagnosticar el LES, por tanto, la prueba tiene baja especificidad de diagnóstico para el LES, pero su valor aumenta a medida que un paciente cumple con otros criterios clínicos. Es posible que las personas con LES tengan un ANA negativo, pero estos casos son poco frecuentes, de hecho, sólo el 2% de las personas con LES tendrá un ANA negativo. Las personas con diagnóstico de LES que tienen una prueba de ANA negativo pueden tener anticuerpos anti-Ro / SSA o anticuerpos antifosfolípidos.
- Anticuerpos anti-RNP (U/ml) o anticuerpos antiribonucleoproteína. Los anticuerpos anti-RNP se encuentran comúnmente junto con anticuerpos anti-Sm en las personas con LES. La incidencia de anticuerpos anti-RNP en personas con LES es de aproximadamente 25%, mientras que menos del 1% de los individuos sanos poseen este anticuerpo. Sin embargo, a diferencia de los anticuerpos anti-Sm y anti-DNA ds, los anticuerpos anti-RNP no son específicos de lupus; que se pueden encontrar en otras condiciones reumáticas, incluyendo la artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren y polimiositis. El anticuerpo Anti-RNP ha demostrado que se asocia con las características de la esclerodermia, incluyendo el fenómeno de Raynaud; así como se ha relacionado con otras condiciones, tales

como la artropatía de Jaccoud, una deformidad de la mano causada por la artritis. Los niveles de anti-RNP pueden fluctuar en los individuos con el tiempo, pero esta fluctuación no ha demostrado ser un indicador significativo de la actividad de la enfermedad(34).

- Niveles de complemento (C3, C4, CH50). El complemento sérico mide los niveles de proteínas consumidas durante el proceso inflamatorio. Por lo tanto, los bajos niveles de complemento reflejan que la inflamación está teniendo lugar en el organismo. Existen variaciones en los niveles de complemento en diferentes individuos simplemente debido a factores genéticos.
- Los anticuerpos Anti-Ro/SSA y anti-La / SSB son anticuerpos que se encuentran sobre todo en personas con LES (en un 30-40%) y el síndrome de Sjögren primario. También se encuentran en personas diagnosticadas de LES con resultado negativo para anticuerpos antinucleares. Estos anticuerpos también se pueden encontrar en otras enfermedades reumáticas, tales como la esclerosis sistémica, artritis reumatoide, y polimiositis, y están presentes en títulos bajos en aproximadamente 15% de los individuos sanos. Estos anticuerpos no son altamente específicos para esta enfermedad, pero se asocian con ciertas condiciones, incluyendo la sensibilidad extrema al sol, un subconjunto clínico de lupus llamado lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), y un síndrome similar al lupus asociado con una deficiencia genética del complemento. Los recién nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro y anti-La poseen mayor riesgo de lupus neonatal, una enfermedad poco frecuente que produce una erupción temporal y puede conducir a un bloqueo cardíaco congénito.
- Anticuerpos anti-Smith (U/ml). El anticuerpo anti-Sm, una ribonucleoproteína que se encuentra en el núcleo de una célula casi exclusivamente en las personas con LES. Está presente en 20% de las personas con la enfermedad (aunque la incidencia varía entre los diferentes grupos étnicos), pero rara vez se encuentra en personas con otras enfermedades reumáticas y su incidencia en individuos sanos es inferior al 1%. Por lo tanto, también puede ser útil para confirmar un diagnóstico de esta patología. A diferencia de anti-dsDNA, anti-Sm no se correlaciona con la presencia de lupus renal. Los niveles de anti-Sm se correlacionan con los brotes y la actividad de la enfermedad. El anticuerpo anti-Sm se mide generalmente por uno de los cuatro métodos: ELISA, inmunolectroforesis, inmunodifusión, o la hemaglutinación.

1.6. Factores asociados a complicaciones maternas:

La presencia de LES está asociado a un incremento en el riesgo de mortalidad materna de hasta 20 veces y a un aumento del riesgo de morbilidad materna, incluyendo el riesgo de cesárea (Odds ratio de 1.7), parto pretérmino (odds ratio de 2.4) y preeclampsia (odds ratio de 3)(35).

La preeclampsia complica un 13-35% de las gestaciones de pacientes con LES, comparado con el 5-8% de los embarazos de la población general(36).

La asociación a síndrome antifosfolípido se calcula en un 21%(37).

1.7. Factores asociados a complicaciones fetales:

Se ha observado una tasa de parto prematuro de 39.4%, una tasa de aborto espontáneo de 16%, retraso de crecimiento intrauterino de 12.7%, feto muerto de 3.6% y muerte neonatal de 2.5%(36).

El resultado fetal adverso en pacientes con esta enfermedad se relaciona con factores maternos como:

- Enfermedad activa en los seis meses previos a la gestación.
- Enfermedad activa durante la gestación.
- LES de inicio durante la gestación.
- Síndrome antifosfolípido secundario.
- Hipocomplementemia.
- Presencia de anticuerpos de doble cadena.
- Trombocitopenia.
- Hipertensión crónica.
- Enfermedad renal o proteinuria en primer trimestre.

Los factores de riesgo de pérdida fetal producido durante el primer trimestre son: proteinuria (mayor de 500mg/día), síndrome antifosfolípido asociado, trombocitopenia e hipertensión arterial(38).

A diferencia de la enfermedad cardíaca, otras manifestaciones neonatales que se asocian en gran medida al paso trasplacentario de anticuerpos anti-Ro/SSA y/o Anti-LA suelen ser transitorios y suelen desaparecer tras el aclaramiento de los anticuerpos

maternos de la circulación neonatal. Entre las manifestaciones asociadas se pueden mencionar las lesiones cutáneas y las alteraciones hepáticas y hematológicas (39).

1.8. Bloqueo auriculoventricular

1.8.1. Introducción:

El bloqueo auriculoventricular (BAV) puede originarse a nivel del nodo auriculoventricular (AV) (bloqueo suprahisiano), del haz de His o a nivel de las ramas del haz de His (infrahisiano). Se clasifica en la práctica clínica como BAV de I grado, II o III grado, dependiendo de los hallazgos encontrados en el electrocardiograma (ECG). Cuanto más avanzado es el bloqueo, más inferior a lo largo del tejido de conducción eléctrico se localiza el área lesionada, siendo el bloqueo infrahisiano el que presenta peor pronóstico respecto al bloqueo suprahisiano.

Por tanto, podemos distinguir dos tipos de BAV: el primario, cuando desde la vida fetal o neonatal dicho nodo no permite la conducción del estímulo eléctrico, de manera congénita por una anomalía en su desarrollo, como ocurre en algunas cardiopatías congénitas, o en el BAV congénito por daño ocasionado por paso transplacentario de anticuerpos maternos en madres afectas de LES y el secundario, que aparece por la lesión del nodo en etapas posteriores de la vida debido a lesiones isquémicas, miocarditis, técnicas quirúrgicas o tras la ablación de vías de conducción cardiacas patológicas.

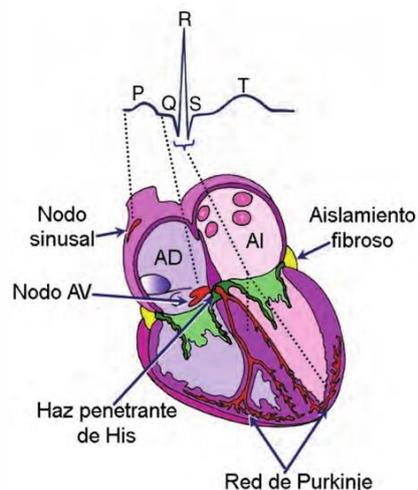


Figura 1: representación de los componentes del sistema de conducción cardíaco.

Tomada de Salguero R. "Bases electrofisiológicas del bloqueo auriculoventricular". Cuadernos de estimulación cardíaca. Editorial Medtronic Ibérica, nº13, 11-18, con

autorización de la editorial y autor.

1.8.2. El nodo auriculoventricular (NAV)

Los dos nodos principales del sistema de conducción son el nodo sinoauricular (NSA) y el nodo auriculoventricular (NAV), que se sitúan en la aurícula derecha (AD). Podemos mencionar alguna de las diferencias entre ambos nodos:

- Respecto a la localización: NSA se localiza a nivel superior y anterior en la aurícula derecha, entre la desembocadura de la VCS (vena cava superior) y la orejuela derecha (OD), subepicárdico. En cambio, el NAV se encuentra en la región inferior-posterior de la AD, subendocárdico, alojado en el ápex del triángulo de Koch, en la base del tabique interauricular.
- Si estudiamos la forma: la forma es variable, aunque generalmente el NSA tiene una forma de arco o media luna y el NAV suele ser semioval.
- Si analizamos la función de cada uno:
 - El NSA: se sitúa al comienzo del sistema de conducción del corazón, por lo tanto, es donde se origina el ritmo cardiaco.
 - El NAV: es el encargado de retrasar el impulso cardiaco, antes de permitir el paso hacia los ventrículos a través del haz de His y sus ramas. También tiene la capacidad de generar impulsos eléctricos hacia los ventrículos en caso de fallo en el automatismo o disfunción del NSA.

1.8.3. Bases electrofisiológicas del bloqueo auriculoventricular

1.8.3.1. Excitabilidad y conducción del impulso

La “instalación eléctrica” del corazón está formada por las células miocárdicas especializadas, encargadas de la generación y propagación de los impulsos eléctricos.

Está compuesto por el nódulo sinoauricular (o de Keith- Flack), localizado junto a la desembocadura de la vena cava superior en la aurícula derecha, el nódulo auriculoventricular (Aschoff-Tawara), en la porción inferior del surco interauricular próximo al septo interventricular membranoso (en el vértice superior del triángulo de Koch), se continúa con el haz de His, que atraviesa el trígono fibroso derecho y la pars membranosa del septo, para dividirse después en dos ramas (izquierda y derecha). La rama derecha pasa por la trabécula septomarginal hasta la región apical del ventrículo derecho y la rama

izquierda se divide precozmente en al menos 2 fascículos, el inferoposterior y el anterosuperior. La porción final de estos tres fascículos (la rama derecha y los dos fascículos de la rama izquierda) se continúa con la fina red subendocárdica de Purkinje, que se distribuye por ambos ventrículos.

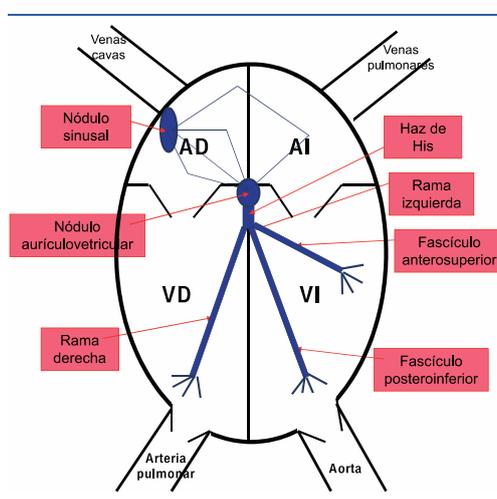


Figura 2: Ilustración de la “instalación eléctrica cardíaca”. AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo. Tomada de *Salguero R. “Bases electrofisiológicas del bloqueo auriculoventricular”. Cuadernos de estimulación cardíaca. Editorial Medtronic Ibérica, nº13, 11-18*, con autorización de la editorial y autor.

Cada zona del sistema de conducción cardíaco está formada por células que poseen propiedades electrofisiológicas diferentes y específicas, debido a la disposición y las conexiones intercelulares y a la expresión de proteínas (canales iónicos) en su membrana, que es distinta para cada tipo celular. Esto va a producir que el potencial de acción sea diferente en cuanto a su valor en reposo (el interior de la célula miocárdica tiene un exceso de cargas negativas respecto al exterior, y por tanto, la célula no es “neutra”, ya que posee un potencial de membrana negativo, de modo que el interior es negativo respecto al exterior), el momento de inicio, la morfología y el voltaje alcanzado, así como la duración para cada tipo celular y, por tanto, para cada parte del sistema de conducción.

1.8.3.2. Automatismo

Es conocido que probablemente todas las células del sistema de conducción tienen la capacidad de excitarse (o despolarizarse espontáneamente: automatismo normal), con lo que a través de las conexiones intercelulares (dispuestas para favorecer la transmisión en el sentido longitudinal de las fibras en todas las partes del sistema, a excepción de los nodos

en los que las células son más “redondeadas” y están “menos conectadas” entre sí) se genera un frente de despolarización que se transmite a las células adyacentes y se propaga por todo el sistema de conducción, y, finalmente, por todo el miocardio.

Existen dos tipos de células en el sistema de conducción cardiaco: las células dependientes de sodio, donde la despolarización depende de la apertura de canales “rápidos” de sodio, y células dependientes de calcio, donde la despolarización depende de las corrientes “lentas” de calcio.

1.8.3.3. Conducción

El impulso eléctrico se inicia en el nodo sinusal y se transmite a la aurícula derecha que le rodea y, a través de ella, desde unas células de trabajo a las adyacentes, existiendo unas vías preferenciales de conexión hacia la aurícula izquierda, entre las que destacan el Haz de Bachmann (que comunica las aurículas por el “techo” de ambas) y el seno coronario, y unas vías de conexión preferenciales hacia el nodo AV aunque muy variables de unas personas a otras. Este impulso despolarizante viaja hacia los ventrículos, llega a ellos, y atraviesa el anillo fibroso auriculoventricular y sólo puede llevarlo a cabo por la “puerta” del nodo AV-His (sufre un retraso fisiológico en la velocidad de conducción que permite un llenado ventricular correcto), migra por el sistema His-Purkinje a gran velocidad hacia ambos ventrículos a través de los fascículos, y provoca su excitación (y por tanto, su contracción).

1.8.4. Definición de Bloqueo Auriculoventricular(40)(41):

El bloqueo AV es la presencia de una conducción anormal del impulso eléctrico desde su salida del nódulo sinusal (una vez que ha alcanzado la aurícula) hasta la despolarización de los ventrículos, que origina un retraso anormal en la velocidad en la que tiene lugar o una ausencia de conducción total. El lugar donde se produce el retraso o el bloqueo puede situarse en la aurícula, en el nodo AV o en el sistema His-Purkinje.

1.8.5. Bloqueo AV fetal:

1.8.5.1. Introducción:

El bloqueo auriculoventricular (BAV) fetal es una arritmia cardiaca producida por una anomalía del sistema de conducción del corazón fetal. Es poco frecuente y produce bradicardia fetal, lo que puede llevar a veces a una descompensación hemodinámica,

hidrops e incluso, la muerte fetal. Esta patología cursa con una elevada tasa de morbilidad neonatal. Casi en un 65% de los recién nacidos requerirán la implantación de un marcapasos, se estima que alrededor de un 67% precisarán la implantación del mismo durante la infancia. La probabilidad de requerir la implantación de un marcapasos a los 10 años de vida es de un 70%, la mayoría implantados durante el primer año de vida. También se han reportado casos de necesidad de trasplante cardíaco en muchos de los casos(42). La tasa de mortalidad estimada puede llegar a ser entre el 20-30% (43), la mayoría durante el primer año de vida. El tratamiento profiláctico mediante la implantación de un marcapasos podría considerarse incluso en pacientes asintomáticos debido a la alta incidencia de ataques impredecibles o de Stokes-Adams y su asociación a una significativa morbilidad y mortalidad. Tras la implantación del marcapasos al nacimiento, los niños pueden llevar una vida casi normal. La posibilidad de que estos niños desarrollen LES u otra enfermedad del tejido conectivo en la edad adulta es baja(34).

El BAV congénito se produce con una frecuencia de 1/14.000 - 1/20.000 nacidos vivos en ausencia de anomalía estructural cardíaca(44). En el caso de BAV asociado a autoanticuerpos, se produce en 1/15.000 nacidos vivos(45).

El bloqueo completo cardíaco congénito sin asociación a malformación fetal tiene como factor causal la presencia de inmunocomplejos contra ribo-nucleoproteínas llamadas Ro/SSA y La/SSB.

La mayoría de los autoanticuerpos que se producen espontáneamente en las enfermedades autoinmunes sistémicas reconocen componentes del núcleo, y se denominan anticuerpos antinucleares (ANA). En mujeres portadoras de ANA, sobre todo anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, la prevalencia de BAV congénito es de un 1-2 % y el riesgo de recurrencia en un siguiente embarazo llega hasta casi un 16 - 20 %. La presencia de estos anticuerpos (Anti-Ro y Anti-La) está relacionada con el desarrollo del bloqueo cardíaco fetal. Entre un 60 a 83 % de las madres de los niños afectados poseen anticuerpos anti-Ro, aunque sólo un 47 % presenta una enfermedad del tejido conectivo activo(46).

Entre los fetos afectados, entre un 80 - 94 % son positivos para anti-Ro o anti-La(47). Alrededor de un 50 % de casos de BAV congénito se asocia a cardiopatía congénita como resultado de una alteración anatómica en la continuidad del tejido específico entre aurículas y ventrículo(48). El resto de fetos con BAV congénito tiene un corazón estructuralmente normal (BAV congénito aislado) y el bloqueo se produce por un desarrollo

anormal del sistema de conducción o por una lesión inflamatoria mediada por anticuerpos de un nodo AV normalmente desarrollado(49).

Algunos fetos que desarrollan BAV no tienen ni cardiopatía estructural ni madres seropositivas y se clasifican como “idiopáticos”. En este grupo el diagnóstico es habitualmente tardío, es más frecuente el BAV incompleto y la evolución suele ser impredecible (cambiante o progresivo) (50). Dentro de este grupo también se incluiría algún subtipo de QT largo relacionado con BAV 2:1, que se asocia con una elevada mortalidad y en el que el bloqueo podría explicarse por la prolongada duración del potencial de acción(51).

Por otro lado, el riesgo de dar a luz a un niño con presencia de un bloqueo cardíaco aumenta con la edad en aquellas mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro52 positivos (bloqueo de II-III grado). También se ha llegado a demostrar que fetos con BAV de II-III grado presentan un retraso en el peso fetal de 1 desviación estándar, que no se recuperó durante la infancia. Por esta razón, estos niños requerirán de una estrecha observación de su nutrición y de su crecimiento. Los fetos sin BAV de II-III grado mostraron retraso significativo de peso, pero más pequeño al nacer. Estos niños, sin embargo, mostraron un rápido crecimiento durante los primeros 2 meses después del parto, lo que indica que, incluso en la presencia de signos fetales de BAV de I grado, tienen un buen pronóstico(52).

1.8.5.2 Inmunología:

Los anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B pertenecen a los anticuerpos antinucleares y están presentes en enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) o el Síndrome de Sjögren. En las células humanas, la proteína Ro es una partícula polipeptídica de 60 y 52 kD (se conoce la existencia de al menos dos tipos de proteínas Ro), se presenta en asociación con la región de RNA llamada hY1-5 con 100 nucleótidos de longitud. El anticuerpo La/SS-B es una proteína de 48 kD y se encuentra asociada con el RNA de las zonas 7S y 5S(53).

Estos dos tipos de anticuerpos coexisten de manera frecuente en un mismo paciente. Las pacientes portadoras de anti-La/SSB presentan casi siempre anticuerpos anti Ro/SSA, en cambio sólo la mitad de las pacientes portadoras de anti-Ro/SSA presentan anticuerpos anti-La/SSB. La mayoría de las pacientes anti-Ro 52 kD presentan conjuntamente anticuerpos anti Ro 60 kD nativo, por lo que es evidente que las respuestas anti Ro 60 kD y anti Ro 52 kD están relacionadas.

Se ha podido comprobar que la presencia de la fracción anti-p200 Ab (porción central de anti-Ro 52kD) resulta ser uno de los marcadores serológicos de riesgo en el análisis de riesgo de desarrollo de BAV. Concretamente, los títulos medio-altos de anti-p200 se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de BAVC que los títulos bajos y su ausencia parece ser indicadora de efecto protector frente a BAV(54).

1.8.5.3. Fisiopatología:

El BAV congénito autoinmune puede ser explicado cómo un modelo de autoinmunidad pasiva adquirida, donde los anticuerpos son necesarios pero no suficientes para provocar la enfermedad. De hecho, muchas pacientes portadoras de anti-Ro Ab dan a luz niños sanos que no presentaban BAV congénito, sugiriendo la implicación de otros factores genéticos y perinatales en su desarrollo(54).

Los anticuerpos (IgG) atraviesan la barrera placentaria mediante fijación a los receptores Fc y son transportados mediante vacuolas a través de la célula trofoblástica y liberados por exocitosis a la sangre fetal. Esto ocurre a partir de la semana 14 - 16 de gestación. En cambio, la manifestación del BAV suele ocurrir alrededor de la semana 20 – 24 de embarazo(55).

Se ha comprobado en estudios in vitro que las IgG atraviesan con facilidad la barrera placentaria y se adhieren a los miocitos y al sistema de conducción cardiaca(49). En el feto estos anticuerpos se fijan a los tejidos fetales, siendo las células musculares lisas y el sistema de conducción cardiaco su principal diana en el período de la organogénesis. Una vez en la célula cardiaca, los anticuerpos provocan una reacción inflamatoria con degeneración fibrosa del sistema de conducción y del músculo cardiaco con fibrosis y atrofia del nodo sinusal, fibrosis del septum atrial con evidencia de inflamación crónica, degeneración fibrosa del nodo AV e interrupción del haz de His que está reemplazado por una gran fibrosis (56). De aquí podemos deducir que las dos razones principales para la producción del bloqueo sería por un lado la interrupción o división del haz de His, y por otro, la fibrosis del nodo AV. En relación al tejido miocárdico, vemos que la presencia de una miocarditis generalizada conduciría a una fibroelastosis e insuficiencia cardiaca(57). Una reacción más difusa dentro del endomiocardio, en forma de una presentación en forma de dilatación ventricular e hipertrofia miocárdica (cardiomiopatía) y/o aumento de la ecogenicidad endocárdica (fibroelastosis endocárdica) se puede encontrar en aproximadamente el 20% de los casos, representando ambas condiciones marcadores de

mal pronóstico(42).

Por otro lado, se ha planteado el hecho del desarrollo de bloqueo AV como una enfermedad progresiva, donde el insulto inicial provocaría un bloqueo de primer grado, con un alargamiento progresivo del intervalo PR hasta evolucionar a un bloqueo completo AV. Si atendemos a los resultados mostrados en el estudio PRIDE (58), se muestra de forma prospectiva la evolución de los fetos de pacientes con anticuerpos Ro/SSA y/o anti SSB-La antes de la semana 16 de gestación. Los autores explican cómo la evaluación semanal de estos fetos no mostró evidencia de la evolución del bloqueo AV de primer, segundo y tercer grado, sino que directamente los pacientes afectados debutaron con bloqueo completo AV. Otro de las hipótesis de que estos autores proponen es que aunque la fibrosis del nodo AV es el hallazgo más importante en el BAVC congénito, el espectro de lesiones cardíacas debidas a anti Ro/SSA abarcaría incluso la afectación valvular, especialmente en el tercer trimestre.

En la formulación de la hipótesis sobre el desarrollo del BAVC, podemos afirmar que no todas las madres con anticuerpos anti-Ro positivos tienen el componente materno verdaderamente patógeno. En el estudio de *Ottoson et al.*(59) se ha confirmado y ampliado el trabajo sobre el mapeo de epítomos de la proteína SSA/Ro (Ro52) 52-kDa para el estudio y análisis de la respuesta y el riesgo de BAVC. Este grupo planteó que la fracción Ab del anticuerpo Ro52 (p200) podría predecir el desarrollo de BAVC con mayor certeza que los test actuales para Ro60 o Ro52.

El primer reto es explicar el mecanismo de la "necesidad", es decir, cómo los autoanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos intracelulares (probablemente implicados en la regulación transcripcional) se unen al tejido y perturban la función cardíaca. En el trabajo de *Boutjdir et al.*, se extiende los dos informes previos respecto a los efectos arritmogénicos de anti-SSA/Ro y SSB/La demostrando que purificados por afinidad anti-Ro52 Abs puede inducir el bloqueo AV en un corazón fetal humano aislado e inhibir hacia adentro el calcio a través de los canales de calcio de tipo L en los ventriculocitos fetales humanos (célula entera y un solo canal)(60).

Mientras estas observaciones confirman que los anticuerpos Abs maternos perturban el flujo de iones a través de la membrana del cardiocito y por tanto, puede ser un factor relevante en la patogénesis del BAVC, una base molecular aún no se ha podido definir (por ejemplo, la reactividad cruzada definitiva de anti-Ro/La con el receptor de los

canales de calcio), en particular, con respecto a la inflamación y la fibrosis posterior(46).

La evaluación inmunohistológica de corazones de fetos que mueren debido a un BAVC ha revelado la existencia de una apoptosis exagerada, la presencia de grupos de macrófagos en zonas de fibrosis, IgG y células apoptóticas, expresión de RNAm de TNF-alfa y TGF en estas células, así como un extenso depósito de colágeno en el sistema de conducción(61). La consideración de la apoptosis exagerada como el vínculo inicial entre autoanticuerpos maternos y la lesión tisular llevó a la observación de que los cardiocitos son capaces de fagocitar cardiocitos apoptóticas autólogos y que el anti-SSA/Ro-SSB/La Abs inhibe esta función (61).

Mecanismo de producción de apoptosis e inflamación:

La presencia de anticuerpos, de complemento, así como los signos de fibrosis y calcificación no sólo se encuentran en el lugar primario de la lesión cardíaca, es decir, en el nodo AV, sino también en todo el miocardio, lo que sugiere que los mismos mecanismos moleculares están implicados a la vez en el desarrollo de bloqueo AV y otras manifestaciones cardíacas asociadas con el mismo como el hallazgo de arritmias, de miocardiopatía dilatada, y la fibroelastosis endocárdica(62).

Un obstáculo importante es la comprensión de cómo los anticuerpos anti-Ro podrían inducir la lesión cardíaca fetal. Para ello, se analizó la naturaleza de los antígenos afines a los anticuerpos Ro52 y Ro60, que son dos proteínas intracelulares; el primero es una ubiquitina ligasa E3 que normalmente se expresa en las células inmunes y que participan en la regulación del interferón en las respuestas reguladoras mediadas por factores inmunes, mientras que el último podría desempeñar un papel en el control de la calidad del ARN. La observación inicial de que Ro60 se localizaba en la superficie de los queratinocitos durante la apoptosis condujo a la demostración por otros investigadores que estos anticuerpos Ro60 también se hallaban en la superficie de los primeros cardiomiocitos apoptóticos, y por lo tanto expuesto a la unión por sus anticuerpos relacionados. Por el contrario, el anticuerpo Ro52 permanecía intracelularmente y sólo estaba ligado por los anticuerpos anti-Ro52 después de la ruptura de la membrana plasmática de las células necróticas(63).

Ante el descubrimiento de estos resultados y la observación de la apoptosis exagerada ante la presencia de macrófagos infiltrantes en el corazón de los fetos fallecidos por efecto del bloqueo cardíaco, se pudo apoyar la hipótesis de que los anticuerpos anti-

Ro60 maternos pueden unirse a las células cardíacas apoptóticas durante este proceso de apoptosis en el corazón del feto en desarrollo y así desviar la eliminación de restos apoptóticos de una vía no inflamatoria mediada por los macrófagos a través de su opsonización, dando lugar a un proceso de inflamación y más muerte celular.

Un mecanismo novel de eliminación denominado eferocitosis, en el que los cardiomiocitos participan en la eliminación fisiológica de los cardiomiocitos apoptóticos a través de la unión de Ro60 a estas células apoptóticas, ha sido propuesto, ya que este proceso podría ser bloqueado por la unión de los anticuerpos anti-Ro60. Sin embargo, el supuesto receptor de Ro60 en cardiomiocitos en vivo no se ha encontrado todavía. Aunque estos estudios in vitro sostienen la teoría de la existencia de un mecanismo por el cual los anticuerpos anti-Ro (anticuerpos anti-Ro60 en la primera unión a las células apoptóticas y los anticuerpos anti-Ro52 más tardíamente mediante su unión a las células necróticas) pueden conducir al establecimiento del proceso de inflamación y fibrosis en el corazón fetal en desarrollo, que eventualmente, puede conducir al desarrollo de calcificación del nodo AV y a producir el bloqueo cardíaco, dejan todavía sin dilucidar varios aspectos de la fisiopatología del bloqueo cardíaco congénito(64).

Otro aspecto a recalcar es el hecho de que hasta en un 30% de los fetos de las mujeres portadoras de anticuerpos anti-Ro52 han sido encontrado una prolongación transitoria del intervalo de tiempo AV mediante doppler fetal. Así como, aproximadamente en un tercio de estos casos también desarrolló un intervalo PR-anormal en el ECG después del nacimiento que se normalizó de forma espontánea antes de un mes de edad en todos los casos, sugiere que los autoanticuerpos maternos pueden tener un efecto directo en el sistema de conducción cardíaca fetal sin necesariamente inducir una reacción inflamatoria amplificada de forma exagerada. Aunque, también se ha demostrado que puede conducir a daños irreversibles en el corazón fetal. Por último, de acuerdo con la hipótesis de la apoptosis-inflamación, los anticuerpos anti-Ro60 serían los principales impulsores de la patogénesis del bloqueo cardíaco congénito fetal, dado que Ro60 pero no Ro52 se expresa principalmente en la superficie de los cardiomiocitos apoptóticos. Esto es, sin embargo, contradictorio por el hecho de que los anticuerpos anti-Ro52 son de forma similar, si no más comunes en las madres de niños con bloqueo cardíaco fetal, por el hecho de que se ha demostrado inducir un bloqueo AV en varios modelos animales(65)

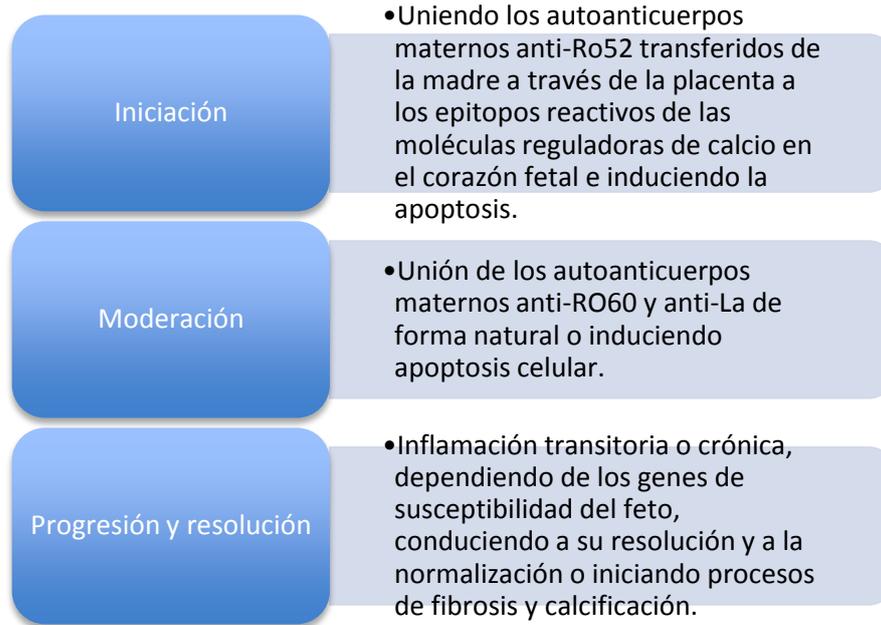


Figura 3: Esquema de los acontecimientos relacionados con la patogénesis del bloqueo cardíaco congénito. Durante el embarazo, los autoanticuerpos IgG maternos se transfieren a través del receptor FcRn de la placenta al feto. Los sueros maternos que contienen anticuerpos anti-Ro se puede unir a epítopos mediante reacción cruzada con las moléculas reguladores del calcio tales como canales de iones, lo que conduce a la desregulación de la homeostasis del calcio, la sobrecarga de calcio y la apoptosis celular. Los anticuerpos Anti-Ro 60 y anti-La se unen a sus antígenos afines en la superficie de las células apoptóticas. Estas primeras etapas de la patogénesis a nivel molecular pueden corresponder clínicamente a los signos en el feto tales como la prolongación del intervalo de tiempo de AV o bloqueo AV de primer grado, dependiendo de la presencia de genes de susceptibilidad fetales tales como HLA, la inflamación local o bien puede ser resuelto, lo que lleva a la normalización de la conducción AV fetal, o bien, se propaga y amplifica, lo que llevaría a la fibrosis y la calcificación y, por tanto, al desarrollo del bloqueo AV fetal permanente o de tercer grado.(62)

1.8.5.4. Los factores no dependientes de anticuerpos en el bloqueo cardíaco congénito: la susceptibilidad fetal.

La importancia de los anticuerpos Ro y La en el bloqueo cardíaco congénito se ha confirmado en numerosos estudios clínicos y experimentales. Sin embargo, todavía nos enfrentamos ante un problema inexplicable, que es por qué el bloqueo cardíaco se

desarrolla en sólo el 1-2% de los embarazos de madres portadoras de anticuerpos anti-Ro positivos, con una tasa de recurrencia observada de entre un 12 a 20% en un embarazo posterior a pesar de la persistencia de los anticuerpos maternos(66). Otra de los aspectos todavía no establecidos es el hecho de que en algunos casos el bloqueo AV de primer grado puede ser detectado, pero puede no progresar a un bloqueo cardiaco completo, mientras que en otros casos sí puede progresar y en cambio en otro grupo de fetos, el bloqueo se puede desarrollar dentro de una semana de un examen ecocardiográfico normal(62).

Los anticuerpos Ro y La permanecen estables durante largos periodos de tiempo y, por lo tanto, la susceptibilidad fetal o resistencia a la enfermedad ha sido el foco de estudios recientes que abordan los factores que influyen en la tasa de recurrencia. Sorprendentemente, los dos factores genéticos más importantes que influyen en la mayoría de otras enfermedades autoinmunes, el sexo y el complejo mayor de histocompatibilidad parecen no tener ningún efecto en la susceptibilidad a un bloqueo cardiaco congénito. De hecho, el bloqueo ocurre tan a menudo en los fetos varones como mujeres (66) y, aunque existe una fuerte asociación HLA bien conocida de DR3/DR2 en las madres con Ro y La positivo con producción de autoanticuerpos, ningún tipo de HLA fetal se ha correlacionado de manera compatible con el bloqueo cardiaco congénito. Por tanto, la generación de la respuesta autoinmune que tiene lugar en la madre refuerza la idea de que el sexo y el complejo mayor de histocompatibilidad se relacionan principalmente con la generación de una respuesta autoinmune, y no a la fase efectora de la autoinmunidad (67).

Hay un estudio que analiza los polimorfismos genéticos en las citoquinas pro-fibróticas y en el factor de necrosis tumoral alfa, así como en el factor beta de crecimiento transformante indicó en primer lugar que la composición genética del feto puede contribuir al desarrollo del bloqueo cardiaco fetal(61). El polimorfismo Leu10 del TGF β (factor de crecimiento tumoral) se asocia con propiedades pro-fibróticas y es más común en los niños afectados que en los hermanos no afectados(61). Además, la expresión de TGF β se ha encontrado en las áreas fibróticas cardiacas en fetos que sucumbieron como resultado de bloqueo cardiaco.

Otros estudios recientes se centran en el papel de las diferencias genéticas en el complejo mayor de histocompatibilidad a la hora de influir en la susceptibilidad al desarrollo del bloqueo. Otro análisis basado en los polimorfismos de nucleótido único en la región HLA familiar reveló que los alelos HLA-DRB1n04 y HLA-Cwn05 se asociaron con una mayor susceptibilidad al bloqueo, mientras que los DRB1n13 y Cwn06 parecían tener un

factor protector (68).

1.8.5.5. Técnicas de detección de anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB

Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB producen una tinción granular en la inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2.

La técnica más utilizada es el ELISA, realizada con antígenos purificados recombinantes.

1.8.5.6. Enfermedades asociadas a anti Ro/SSA y anti-La/SSB

Se ha demostrado que la concentración de anticuerpos no se correlaciona con la actividad de la enfermedad.

- Síndrome de Sjögren (SS): los anticuerpos anti Ro/SSA y anti-La/SSB se encuentran en el 60 - 75 % de los pacientes con SS primario. Este porcentaje puede aumentar en casos de SS secundario a otras patologías, como LES, artritis reumatoide, etc. Los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB se asocian en el SS primario con un inicio precoz de la enfermedad y manifestaciones extraglandulares. También se asocian a anemia, leucopenia o hipergammaglobulinemia.
- LES: Los anticuerpos anti-Ro SSA están presentes en un 40 - 60 % de los pacientes. En la variante cutánea de lupus llamada Lupus eritematoso cutáneo subagudo, los anticuerpos anti-Ro/SSA se pueden encontrar hasta en el 90 - 100 % de los casos.
- Artritis reumatoide: 2 - 12 %. Se asocia con SS secundario.
- Cirrosis biliar primaria: 25 % de los pacientes puede asociar anti-Ro/SSA.
- Enfermedad mixta del tejido conectivo: Se detectan anti Ro/SSA entre un 5 - 45 % (según las técnicas).
- Lupus neonatal (LN): más del 90 % de los pacientes tienen anti-Ro/SSA. Esta forma de lupus está relacionada con el paso transplacentario de autoanticuerpos IgG de la madre al feto. Parece haber un aumento del riesgo de BAV si la madre tiene ambos anticuerpos anti Ro/SSA y La/SSB y la reacción anti Ro/SSA va dirigida frente al antígeno de 52 kD(69). Se caracteriza por la presencia de BAV congénito, prolongación del QT neonatal, dermatitis fotosensible, trombocitopenia y hepatitis. La mayoría de las manifestaciones son transitorias y cursan de forma paralela a la

presencia de anticuerpos maternos en la circulación neonatal, hasta el octavo mes de vida. La mortalidad es de alrededor de un 12-41% durante el primer año de vida, debida principalmente a miocardiopatía dilatada. Los niños que sobreviven con BAVC necesitarán un marcapasos permanente en un 67%(70).

1.8.5.7. Relación entre el nivel de anticuerpos maternos Anti-Ro/SSA como factor pronóstico en el desarrollo del bloqueo cardiaco fetal:

A pesar del hallazgo de que sólo una pequeña minoría de los fetos expuestos a anticuerpos eventualmente tendrá complicaciones cardiacas clínicamente relevantes, existe consenso en que los anticuerpos anti-Ro/La son marcadores relevantes para un incremento del riesgo BAVC fetal. La mayoría de los casos de lupus neonatal con alteración cardiaca se detectan en mujeres asintomáticas y sin enfermedad del tejido conjuntivo (85%) y sin una historia de un hijo previo con bloqueo cardiaco (98%)(71).

Las complicaciones cardiacas relacionadas con la presencia materna de anticuerpos anti-Ro/SSA se produjeron exclusivamente cuando un feto se expuso a niveles de estos anticuerpos ≥ 50 U/ml, independientemente de los niveles de anticuerpos anti-La/SSB. Casi el 60% de las madres en las series estudiadas presentaba un título de anticuerpos anti-Ro < 50 U/ml, no presentaron complicaciones fetales cardiacas. Aunque conocemos que los niveles elevados de anticuerpos anti-Ro aparecen de forma necesaria, no son suficientes para explicar el desarrollo de lupus congénito neonatal asociado a complicaciones cardiacas, porque la mayoría de las mujeres con niveles altos de anti-Ro tienen resultados normales del embarazo. En el 5% de todos los embarazos, la exposición a los niveles de anticuerpos anti-Ro moderados o altos resultó en un niño afecto con BAVC. De las madres con un hijo previo afecto con BAVC, la tasa de recurrencia fue del 11%, lo cual es consistente con los informes anteriores(71).

La hipótesis de una fuerte asociación entre los niveles de anticuerpos anti-Ro y el desarrollo de bloqueo cardiaco fetal apoya la teoría de que una reducción o eliminación de estos autoanticuerpos podría prevenir este tipo de complicaciones. Algunos investigadores han utilizado plasmaféresis para eliminar los anticuerpos en embarazos de alto riesgo. Sin embargo, a pesar de la demostración de que la plasmaféresis puede disminuir los niveles de anticuerpos anti-Ro, esta terapia se asocia con una tasa de 7% a 14% de los BAVC en el estudio más grande analizado (72).

1.8.5.8. Clasificación de los tipos de bloqueo AV(73)(74):

Bloqueo AV de primer grado:

En el bloqueo AV de primer grado observamos cómo las ondas P se continúan de los complejos QRS pero con un intervalo de tiempo PR mayor del normal para esa edad y frecuencia cardíaca. Conocemos que el momento de la activación ventricular lo determina la aurícula. No suele producir síntomas ni deterioro hemodinámico, pero en casos donde el intervalo PR se encuentra muy alargado puede dar lugar a un pseudosíndrome del marcapasos si la contracción auricular llega a coincidir con la ventricular del latido precedente. Se suele encontrar en presencia de fármacos que interfieren con la conducción AV como betabloqueantes, digoxina, calcioantagonistas u otros antiarrítmicos, y en situaciones de hipertonía vagal. El punto de bloqueo (o retraso de conducción) se localiza en el 80 % en el nodo AV, en ocasiones en las aurículas y el resto en el sistema His-Purkinje. La presencia de un QRS normal (estrecho), la de un intervalo PR muy alargado (mayor de 300 ms) o muy variable, sugieren una localización en el nodo AV.



Figura 4: Bloqueo de primer grado AV. Se puede visualizar el alargamiento del intervalo PR (Medido desde el inicio de la onda a hasta el inicio de la apertura de la válvula aórtica).

Bloqueo AV de Segundo grado:

Aquí encontramos que algunas ondas P se siguen de complejo QRS mientras que otras no. Diagnosticamos una conducción “intermitente” del impulso auricular. Se clasifican

en dos subtipos:

Tipo I (tipo Wenckebach o Mobitz I): se caracteriza por un alargamiento progresivo del intervalo PR hasta que una onda P no conduce y se reanuda el ciclo. El grado de alargamiento del PR va siendo menor a medida que avanza el ciclo, por lo que el intervalo RR es cada vez mayor hasta la onda P bloqueada.

Este tipo de bloqueos se producen a nivel del nodo AV. La presencia de un QRS estrecho o de una frecuencia auricular “rápida” apoya el origen nodal. Los localizados en el nodo progresan infrecuentemente a un mayor grado de bloqueo, por lo que se catalogan de buen pronóstico y no necesitan tratamiento a menos que se asocien a síntomas. Es fisiológico durante el sueño y en situaciones de hipertensión. Cuando aparecen en presencia de cardiopatía estructural grave tienen una mayor gravedad y peor pronóstico. Podemos intuir una localización infranodal ante la presencia de QRS ancho (sólo el 50 % son nodales), el intervalo PR más corto y con menor incremento previo a la P bloqueada o el incremento del grado de bloqueo ante el aumento de frecuencia cardíaca con el ejercicio físico(73).

Tipo II (tipo Mobitz II):

En este tipo de bloqueo, previo a la onda P, que no conduce, no existe alargamiento progresivo del PR propio del tipo I. La localización del bloqueo se encuentra en el sistema His-Purkinje (infranodal: intra o infrahisiano). Es frecuente la asociación a un complejo QRS ancho. Normalmente evoluciona a bloqueo completo y, cuando sucede, el escape suele ser inestable y/o insuficiente (con excepción del postoperatorio de cirugía cardíaca).

Bloqueo AV 2:1

La onda P se conduce y la siguiente no, y así sucesivamente (no se puede evaluar la presencia de alargamiento del PR previo al bloqueo, por lo no puede catalogarse en tipo I o tipo II).

Bloqueo AV de tercer grado o completo

Este tipo de bloqueo se caracteriza porque ninguna P se conduce a los ventrículos. Da lugar a una disociación auriculoventricular. Los síntomas dependen del punto del bloqueo y del ritmo de escape. Si desarrolla arritmias auriculares como la fibrilación auricular, el bloqueo AV de primer o segundo grado no pueden ser diagnosticados, pero

puede sospecharse si existe una respuesta ventricular anormalmente lenta. Sin embargo, el bloqueo AV de tercer grado sí que puede sospecharse ante la presencia de un ritmo ventricular lento y regular (compatible con un ritmo de escape). Distinguimos tres tipos de bloqueo AV completo.

- *Bloqueo suprahisiano (localizado en el nodo AV):* El ritmo de escape suele ser estable (escaso riesgo de asistolia), porque se origina en la zona del nodo-His y suele tener una frecuencia en reposo de alrededor de 40 lpm, con QRS estrecho (la despolarización alcanza de forma simultánea ambos ventrículos por ambas ramas del haz de His, al igual que el impulso sinusal normal) en ausencia de aberrancias de conducción. Responde al ejercicio, atropina o isoproterenol (desaparece el bloqueo o acelera el ritmo de escape), y suele estar producido por fármacos enlentecedores del nodo AV o hipertonía vagal.

- *Bloqueo intrahisiano (punto de bloqueo localizado en el propio haz de His):* No es muy frecuente, y su pronóstico es similar al del infrahisiano. El ritmo de escape solo aparece de forma ocasional en el haz de His y en un punto inferior al del bloqueo y podría tener un QRS estrecho.

- *Bloqueo infrahisiano (punto de bloqueo localizado en la porción distal del haz de His o en sus ramas):* El ritmo de escape es menos estable (alto riesgo de asistolia y, por ende, de mal pronóstico), suele nacer en las ramas del Haz de His o en la red de Purkinje, muestra una frecuencia cardiaca de 20-30 lpm y un complejo QRS ancho. No responde a atropina, responde de forma irregular y escasa a isoprenalina y se produce por alteraciones degenerativas del sistema de conducción, necrosis isquémica del mismo o fármacos antiarrítmicos(75).

1.8.5.9. Técnicas de diagnóstico del Bloqueo Auriculoventricular fetal:

Mediante la exploración física se puede obtener información si estudiamos los ruidos cardiacos, las ondas del pulso venoso yugular (la onda "a" se relaciona con la contracción auricular y la onda "v" coincide en el tiempo, en condiciones normales, con la contracción ventricular) y el pulso arterial, de manera que el estudio de la cadencia entre estos hallazgos permite diagnosticar fenómenos como la disociación auriculoventricular que se produce en el bloqueo AV completo, y mantiene ritmo sinusal en las aurículas (ritmo lento ventricular y de ondas "a" en "cañón" irregulares en el pulso yugular).

El método diagnóstico de elección del bloqueo AV es el electrocardiograma (ECG),

donde se identifica la onda de despolarización auricular (onda P) y el complejo de despolarización ventricular (complejo QRS), así como su duración y del intervalo de tiempo isoeléctrico existente entre ellos (segmento PR). El intervalo PR (concretamente el intervalo PQ) indica el tiempo que transcurre desde el inicio de la deflexión de la onda P y el inicio del complejo QRS, por lo que incluye la onda P y el segmento isoeléctrico PR(73).

Los valores de duración normales del intervalo PR varían en función de la edad y la frecuencia cardiaca, así como la duración normal del QRS que varía con la edad.

El registro de forma adecuada y válida de la señal eléctrica del corazón fetal a través del abdomen materno es complicado, por lo que se precisan técnicas de procesamiento de las señales para poder obtener de manera no invasiva el electrocardiograma (ECG) fetal.

La magnetocardiografía es una nueva técnica capaz de registrar el campo magnético generado por las ondas de despolarización y repolarización del corazón fetal a través del abdomen materno desde la semana 16 de gestación. Sin embargo, la instrumentación requerida es aún sofisticada, costosa económicamente y al alcance de pocos centros. La magnetocardiografía fetal proporciona significativamente mejor calidad de la señal de ECG, por lo que es fácil de identificar tanto la despolarización auricular y ventricular en un magnetocardiograma promedio y bajo condiciones óptimas, también es posible reconocer los complejos QRS individuales, así como ondas P. Esta técnica ha proporcionado información importante relacionada con intervalos de tiempo electrocardiográficos, alteraciones de la repolarización y ritmos complejos en asociación con BAV, pero es caro, requiere de un recinto protegido magnéticamente y sólo está disponible en muy pocos centros(73).

La magnetocardiograma fetal es el análogo magnético del ECG fetal. Informes recientes muestran que la magnetografía fetal puede ser un medio muy eficaz para el diagnóstico de arritmia fetal(76).

La evaluación de la amplitud de la señal es un aspecto importante de la interpretación del magnetocardiograma, en gran parte porque la amplitud elevada es un indicador primario de la hipertrofia. Sin embargo, la amplitud de señal no se ha utilizado en la evaluación de ritmo por varias razones. En primer lugar, la amplitud de la señal no ha sido adecuadamente caracterizada incluso en fetos normales. El BAV congénito fetal se

asocia con mayor amplitud del QRS, en gran medida debida al aumento de la amplitud y la larga duración de la onda P y que otras formas de arritmia fetal están asociados con un menor grado de elevación de amplitud(76).

Doppler Tisular:

El estudio mediante Doppler tisular es menos dependiente de la carga cardiaca y permite el análisis directo del movimiento de la pared segmentaria en cualquier área del corazón durante el mismo ciclo cardiaco durante el ritmo sinusal normal. El patrón de movimiento de la pared longitudinal que se obtiene a partir del miocardio ventricular se compone típicamente de cuatro curvas de ondas. Dos curvas diastólicas que se producen por el movimiento del tejido desde el vértice del corazón durante el llenado diastólico temprano y durante la contracción auricular, seguido por dos curvas de onda hacia el ápex durante la contracción isovolumétrica y la sístole ventricular(77).

El doppler de velocidad tisular suele realizarse usando una vista apical de las aurículas y los ventrículos (imagen de 4 cámaras) para obtener velocidades en las aurículas y la pared ventricular en movimiento para su análisis a posteriori utilizando las imágenes obtenidas durante el estudio(78). Los datos que más frecuentemente se registran son los correspondientes a los de la pared libre del ventrículo derecho a nivel de la válvula tricúspide para identificar la “onda A”, como marcador de la despolarización auricular, y un punto correspondiente al inicio de la contracción isovolumétrica del ventrículo derecho para denotar la activación ventricular(73).

Las técnicas estándar de ecocardiografía fetal pueden utilizarse para identificar de forma indirecta la despolarización atrial y ventricular mediante sus consecuencias mecánicas (Modo –M) o hemodinámicas (Doppler)(79). Estudios experimentales y clínicos han demostrado la superioridad de la técnica Doppler comparado con el modo-M para la medición del intervalo AV fetal y poder diagnosticar el bloqueo AV de primer grado.

La ecocardiografía fetal con modo-M y técnicas Doppler sigue siendo la técnica preferida para el diagnóstico prenatal del ritmo cardiaco fetal y la conducción. La utilización de un equipo ecocardiográfico estándar permite la identificación de la fibrilación y las despolarizaciones ventriculares de manera indirecta por su mecánica (modo M, Doppler tisular) o hemodinámica (velocidad de flujo Doppler)(73).

En el modo M, la línea de medida se dirige a visualizar de manera simultánea los movimientos sistólicos de una pared auricular y una pared libre del ventrículo o de la válvula aórtica. La contracción auricular se puede distinguir por el movimiento de la pared de la aurícula hacia el tabique auricular o raíz aórtica. La contracción auricular también podrá intuirse por el pico de la onda A de la válvula tricúspide o de la válvula mitral. La contracción ventricular se puede detectar por la apertura de una válvula arterial o el inicio del movimiento de la pared ventricular hacia el tabique ventricular. El análisis mediante Modo-M nos permite estimar la fibrilación ventricular y la coordinación, así como una estimación de los intervalos PR. Debido a las dificultades técnicas encontradas con la electrocardiografía fetal y la incapacidad para determinar las ondas P de forma fiable, el análisis en modo M se ha convertido en la técnica estándar para la evaluación de las arritmias fetales. Otras alteraciones cardíacas como las bradicardias, las taquicardias supraventriculares o las extrasístoles se diagnostican fácilmente con la ayuda de la ecografía en modo M(80) .



Figura 5: Trazado de registro en Modo-M ecográfico de la conducción AV. En este caso se muestra un Modo-M con una conducción AV de 1:1.

Una limitación del estudio mediante modo M es que el inicio y el punto máximo de la contracción auricular y ventricular a menudo no están claramente definidos, por lo que es menos adecuado para diagnosticar BAV de primer grado y a veces también el BAV de segundo grado. Estudios tanto experimentales como clínicos(80) han demostrado la superioridad de la técnica de Doppler en comparación con el modo-M para medir intervalos de tiempo auriculoventricular (AV) como un sustituto para el intervalo PR eléctrico con el

ECG.

Con el Doppler pulsado, se pueden realizar mediciones de conducción AV mecánica en el plano ecográfico de cuatro cámaras del corazón fetal(81).



Figura 6: Corte de cuatro cámaras ecográfico. Este es el corte de elección para la toma de las medidas de las variables ecográficas para el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal.



Figura 7: Intervalo mecánico de tiempo PR medido en el plano de cuatro cámaras. Se muestra el flujo simultáneo a través de la válvula mitral (ondas E y A) y aorta.

Técnicas ecocardiográficas Doppler estiman calculan intervalos de tiempo AV mediante la estimación de los eventos hemodinámicos como marcadores indirectos de despolarización auricular como ventricular(82). Por lo tanto, las mediciones de intervalo de tiempo AV serán el resultado no sólo de electricidad, sino también de los componentes

mecánicos, especialmente aquellos que utilizan la salida de la aorta como un marcador de la activación ventricular, en cuyo caso la fase sistólica temprana de la contracción isovolumétrica se incluirá también en la medición(83).

El electrocardiograma fetal es una técnica novedosa y no invasiva (fECG). La clasificación del ritmo cardiaco fetal y la conducción se basa en la cronología de las despolarizaciones auriculares y ventriculares. Los recientes avances en el procesamiento de señales ha mejorado la adquisición de ECG fetal transabdominal por lo que es posible identificar las despolarizaciones ventriculares individuales (complejos QRS). Sin embargo, esta técnica no permite la identificación de la despolarización auricular (ondas P), y las ondas P no se detectan en el 15-40% de los exámenes. Los rangos de referencia para los intervalos de tiempo cardiacos se han establecido y varios estudios reportan una mayor tasa de éxito, lo que sugiere que el ECG fetal debe ser una de las herramientas diagnósticas de elección para detectar intervalos PR prolongados, es decir, primer grado BAV(73).

El modo de realización es el siguiente, la gestante se coloca relajada en posición supina o lateral y la piel se prepara para reducir la impedancia por excoiación suave de las células superficiales de la piel. Se requieren conocimientos previos de la posición fetal y se colocan 12 electrodos sobre la pared abdominal de la madre y conectado a una grabadora digital de 12 bits multicanal con una frecuencia de muestreo de 512 Hz. La adquisición de datos del ECG requiere un promedio de 15 minutos. El parámetro que se mide con esta técnica es el intervalo PR(84).

Tabla 5: Tabla comparativa de las diferentes técnicas no invasivas de monitorización de la frecuencia cardiaca fetal(85).

Método	Aparato	Edad gestacional	Fiabilidad	Precisión
Ecografía Doppler	Barato, fácil de manejar	20-40 semanas	95%	Frecuencia cardiaca fetal, variabilidad a corto plazo no observable
Modo-m Ecográfico	Moderadamente barato. Requiere personal entrenado	18-40 semanas	90-95%	Anatomía, fisiología del corazón fetal dependiente de

				las imágenes.
FECG	Barato, fácil de manejar	20-40 semanas	60% en el último trimestre de embarazo	Frecuencia cardiaca fetal con precisión latido a latido.
FMCG	Caro, requiere personal cualificado	20-40 semanas	100%	Las ondas observadas con medias de la señal recibida, precisión de intervalo de 5ms.

FECG:ECG fetal. FMCG:magnetocardiografía fetal.

1.8.5.10.Marcadores utilizados para el diagnóstico ecográfico de bloqueo cardiaco fetal:

Se han propuesto una serie de biomarcadores que aparecen antes de la aparición del daño irreversible para restringir la terapia a los fetos con signos sugestivos de bloqueo cardiaco.

La ecocardiografía Doppler con la medición de los intervalos de tiempo auriculoventricular (AV), y dentro de ellos, la medición del intervalo PR mecánico correspondiente al intervalo PR eléctrico del electrocardiogramas (ECG), ha sido sugerido como un método para la vigilancia y la detección temprana de los fetos en riesgo de BAVC(86).

El retraso en el tiempo de conducción auriculoventricular es el marcador más utilizado (Intervalo PR)(58). Debido a la muy baja tensión de las ondas P en el electrocardiograma fetal transmaterno y la disponibilidad muy limitada de magnetocardiografía, la mayoría de los centros se basan en la ecografía Doppler para determinar la conducción auriculoventricular fetal (AV).

Básicamente se utilizan dos tipos de marcadores ecográficos. El primero de ellos se caracteriza por la capacidad de recoger la actividad cardiaca independientemente de cualquier apertura de la válvula o el momento de actividad ventricular (válvula/ventrículo independiente); simultáneamente la realización del modo-M recoge la actividad de la pared auricular y ventricular, la vena cava superior/aorta ascendente o Doppler de la arteria/vena

pulmonar o las curvas obtenidas a la vez de la actividad auricular y ventricular mediante imágenes de velocidad tisular, son ejemplos del primer tipo de marcadores. La mayoría de centros optan por las medidas utilizando la técnica Doppler (87).

Con el segundo tipo de marcadores, se recoge la actividad auricular que es dependiente tanto de apertura de la válvula AV como del momento de la contracción ventricular (válvula/ventrículo-dependiente); ejemplos de este grupo incluyen las mediciones de Doppler del ventrículo izquierdo (entrada/salida) y la velocidad tisular de las paredes ventriculares. Con este tipo de marcadores la contracción auricular puede ser identificada sólo cuando se produce durante el final del llenado ventricular o cuando este llenado no se vea afectado por el reducida capacidad ventricular(87).

La relación secuencial normal entre las contracciones auriculares y ventriculares se modifica en diferentes tipos de taquicardia supraventricular, contracciones auriculares prematuras bloqueadas, BAV completo y bloqueo AV de segundo grado, lo que podría impedir la evaluación correcta de estas arritmias con las medidas válvula-ventrículo dependientes.

Como conocemos que la vena cava superior (VCS) y la aorta ascendente discurren paralelas durante un corto trayecto, hace que podamos estudiar su flujo de forma simultánea con Doppler pulsado(80).

El flujo retrógrado en la vena cava superior coincide con la contracción auricular (onda "A") y el inicio del flujo anterógrado en aorta ascendente ("V") y definen la relación mecánica entre aurículas y ventrículos, apareciendo ambas ondas en el mismo lado de la línea de base. Si el ángulo de incidencia del haz de Doppler no está cercano a 0 grados o el filtro está demasiado alto es posible que el flujo retrógrado de baja velocidad de la vena cava superior (onda "A") no sea fácilmente demostrable.

Otro marcador que se puede utilizar para estudiar la relación entre la actividad auricular y ventricular es la exploración simultánea del flujo de la arteria y la vena pulmonar(88). La existencia de dos arterias pulmonares y su relación con las venas pulmonares hace que este método sea menos dependiente de la posición fetal. A diferencia del flujo retrógrado que se obtiene en la vena cava superior con la contracción atrial (onda "A"), en las venas pulmonares el flujo suele ser anterógrado y de velocidad reducida.

Independientemente de la técnica empleada, la normalidad electrofisiológica fetal

la podríamos definir como la presencia de un ritmo cardiaco regular y mantenido por encima de 110 lpm, con una relación AV 1:1 y con un intervalo AV normal para la edad gestacional(88).

Teniendo en cuenta que la posición fetal es una limitación para conseguir las imágenes de alta calidad, también podemos incluir mediciones en el tronco de la arteria pulmonar y el ductus venoso en el diagnóstico de fetos con bradiarritmias. Las imágenes desde el tronco pulmonar se obtienen desde cualquier punto de vista con un ángulo estrecho de insonación y el volumen de muestra ajustado para el flujo en, o justo por encima, de la válvula pulmonar. Además de los perfiles de flujo de salida sistólica típicas, estas grabaciones también comprenden perfiles de flujo diastólico muy afilados, en la misma dirección, que corresponde a contracciones auriculares. Las medidas Doppler realizadas en el ductus venoso se consiguen en una sección sagital medio o transversal(89).

1.8.5.11. Técnicas para la medición del intervalo PR:

Se han utilizado varios métodos para medir el intervalo PR fetal. La mayoría derivan de mediciones realizadas mediante ecografía Doppler, que representa los fenómenos mecánicos derivados de los eventos eléctricos. Las medidas realizadas mediante técnicas de ultrasonido están extensamente validados; especialmente en el diagnóstico de las arritmias fetales y alteraciones de la conducción AV.

Respecto a la mejor técnica que podemos utilizar para medir el intervalo PR, *Glickstein et al*(82) publicaron el primer método para evaluar el retraso del tiempo AV cardiaco fetal. Este estudio de 56 fetos de gestaciones entre la semana 17 a 40 de embarazo utilizaron la ecocardiografía Doppler pulsada en el tracto de salida del ventrículo izquierdo para grabar de forma simultánea la válvula mitral y la salida de la aorta (mitral-aorta), donde el tiempo de demora desde la sístole auricular a la sístole ventricular puede ser inferido. Este "intervalo mecánico PR Doppler" fue medido con un promedio de tiempo de 120 ms con una desviación estándar de 10 ms en fetos normales. Este marcador es independiente de la frecuencia cardiaca fetal o la edad gestacional. En otro estudio realizado para confirmar los valores de PR ajustados a la edad gestacional, frecuencia cardiaca fetal y sexo fetal en un grupo de 336 fetos entre edades gestacionales comprendidas entre las 16-36 semanas, mostró que el intervalo PR aumentaba en 0,40

milisegundos (intervalo de confianza del 95%, 0,22-0,58) por cada semana de gestación ($P < 0,001$), incluso después de ajustar por la frecuencia cardíaca fetal y el género fetal(90). El intervalo PR disminuido en 1,4 ms (intervalo de confianza del 95%, 0,75 a 2,0 ms) por cada aumento de 5 latidos por minuto de la frecuencia cardíaca fetal ($P < 0,001$), independientemente del sexo o la edad gestacional.

El estudio de *Andelfinger et al* (91), fue realizado para evaluar la utilidad de las dos técnicas Doppler cardíacas fetales, el método Doppler mitral-aorta y la vena cava superior-flujo aórtico (vena cava superior/ aorta). Mediante esta técnica de medición del intervalo PR, se muestra un valor del intervalo PR mitral-aorta de 115-120 ms(91). El valor medio según *Bergman et al*, es de 127 ± 12.7 ms(79).

Algunos investigadores utilizan el perfil de salida en el ventrículo izquierdo para las mediciones de MV-Ao, éstas suelen ser los más fáciles de obtener, pero tienen el inconveniente de no mostrar lo que ocurre en las aurículas durante la sístole ventricular cuando la válvula mitral está cerrada. Aun así, ya que todas estas técnicas de Doppler son ángulo dependiente, la posición fetal decide con frecuencia que técnica proporcionará el mejor resultado (73).





Figura 8: Registros ecográficos que muestran la medición del intervalo PR en la válvula mitral-aorta mediante ecografía doppler. Mediante medición de la onda mitral (MV)-aorta (Ao) que se basa en la identificación de la entrada transmitral auricular (onda A) y la eyección fuera del ventrículo izquierdo del tracto de salida. El volumen de muestra-Doppler de onda pulsada se coloca cerca de la valva de la válvula mitral en el tracto de salida del VI, y la medición se realiza desde el inicio de la onda transmitral a la aparición de eyección tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Todas las técnicas actuales que pueden ser utilizadas para medir el intervalo PR (Doppler mitral-aorta, Doppler de la vena cava superior-aorta, Doppler tisular (cinetografía fetal) y la magnetografía fetal o electrocardiografía fetal son capaces de medir este parámetro de forma similar (92).

1.8.5.12. Nuevos marcadores ecográficos para la detección precoz del bloqueo cardiaco fetal:

Para evitar una posible fuente de error en la estimación de los intervalos PR, se diseñó este marcador de medición de un nuevo intervalo de tiempo AV, el tiempo de contracción isovolumétrica (ICT)(79). Es un marcador de la fase sistólica temprana de la contracción isovolumétrica (86).

Los intervalos de tiempo AV serán el resultado no sólo de la función eléctrica, sino también de los componentes mecánicos, especialmente aquellos que utilizan el flujo de salida aórticos como un marcador de la activación ventricular, donde la fase sistólica temprana de contracción isovolumétrica (ICT) se incluirá en la medida. La técnica de

medición del intervalo ICT ha demostrado ser un importante contribuyente a la prolongación de los intervalos de tiempo AV, lo que sugiere una disminución del rendimiento mecánico en el corazón fetal, lo que podría ser explicado por la observación de que una alta proporción de los fetos expuestos a la presencia y ataque de los anticuerpos SSA/Ro52 con intervalos de tiempo AV superiores al rango de referencia normal tenía un ECG postnatal normal (69).

La medición del intervalo ICT se consigue obteniendo una imagen de la válvula mitral y del flujo de salida de la arteria aorta. Se miden los intervalos de tiempo de AV y, a partir de la intersección de la onda de la válvula mitral E y onda A hasta la aparición de la onda de eyección ventricular en el flujo de salida de la aorta (MV-Ao)(82). El marcador ICT se puede calcular como la diferencia entre las dos medidas (MV-Ao y MV) (83) o se puede calcular por sustracción(79).



Figura 9: Registro mediante ecografía Doppler en el corte de cuatro cámaras donde se mide el intervalo ICT. El intervalo de tiempo AV se midió desde el comienzo de la onda retrógrada venosa (onda a) hasta el comienzo de la onda de eyección aórtica (Aorta).

Los valores de referencia de la medición del intervalo ICT obtenidos en el estudio de Bergman *et al*, fue de $31 \pm 4,5$ ms, y fue similar a los datos obtenidos del análisis de los recién nacidos ($35 \pm 6,0$ ms), apoyando la teoría de que el intervalo ICT se mantiene constante durante la gestación. Por lo tanto, podemos llegar a la conclusión de que los fetos expuestos a anticuerpos anti-Ro52 con intervalos de tiempo AV anormales también presentan intervalos ICT anormalmente largos(83).

Otros marcadores obtenidos mediante técnica Doppler muestran el flujo de llenado

diastólico a través de la válvula mitral (**MV**) así como el volumen de eyección del ventrículo izquierdo, recogidos en el corte de cuatro cámaras cardíaco. Se puede cuantificar el intervalo de tiempo AV comenzando desde el mismo evento pero terminando la recogida en el cierre de la válvula mitral (MV), el cual se piensa que podría representar el primer signo mecánico de la sístole ventricular (83).

En la técnica de medida del flujo de salida MV-aórtica se miden los intervalos de tiempo de AV desde la intersección de la onda mitral E y A hasta la aparición de la onda de eyección ventricular en el flujo de salida de la aorta (MV-Ao). También podemos cuantificar un intervalo de tiempo AV comenzando con el mismo evento, pero que termina en el cierre de la MV (válvula mitral) como otro marcador a utilizar, que se cree que representa la primera señal mecánica de la sístole ventricular(83). El valor medio del intervalo MV en ms es de 92(79).



Figura 10: Registro ecográfico doppler donde se muestra la medida de la válvula mitral. Para ello se realiza una medición desde el inicio de la onda a hasta la finalización de la misma.

Tabla 6: Resultado de la medida de las variables ecográficas de tiempo AV realizadas mediante ecografía doppler(79).

Variable	Período de tiempo AV (ms)	ICT (ms)
MV-Ao	127±12.7	35±6.0
MV	92±9.4	
SVC-Ao	118±12.9	

MV-Ao: válvula mitral-Aorta. MV: válvula mitral. SVC-Ao: vena cava superior-Aorta.

Tabla 7: Valores de las variables a estudio según por valor normal o superior a la normalidad(83).

Grupo	MV-Ao (ms)	ICT (ms)	MV (ms)
≤95%	122±6.4	33±5.1	90±4.2
>95 a 99%	135±3.5	43±5.5	92±3.4
>99%	144±6.1	49±6.2	95±4.5

1.8.5.13. Comparación de métodos:

Al comparar intervalos de tiempo AV con intervalos de ECG, se demostraron fuertes relaciones lineales positivas para los tres métodos. La medición del intervalo MV-Ao sistemáticamente sobreestimaba el intervalo PR (+ 32 ± 7,7 ms) que fue aproximadamente el mismo que el ICT. Al utilizar el nuevo enfoque MV y directamente excluyendo la medida del ICT de la medición de AV, se evitaba la sobreestimación del intervalo PR.

Los intervalos de tiempo AV obtenidos mediante la medida de MV-Ao no fueron significativamente diferentes de los intervalos PR medidos a partir de grabaciones de ECG realizados, a una velocidad de papel de 25 mm/s, a pocos minutos de la grabación Doppler.

Como la prolongación de los intervalos de las medidas de los marcadores utilizados (MV-Ao y MV) resultan en un incremento de la superposición de las ondas E y A, lo cual produce un reflejo de un acortamiento artificial de los mismos, la contribución del intervalo ICT a la prolongación de la medida total de MV-Ao podría ser desmesurada. En cambio la toma de la medición del intervalo AV en la vena cava superior-Ao no sufre la consecuencia de esta superposición, y por lo tanto se relaciona más correctamente con el intervalo ICT ($0.61 \pm 0,05 \text{ms/ms}$). Sin embargo, en manos de expertos ecografistas el resultado de este marcador es similar en ambas técnicas de medida(83).

Los datos recogidos en diferentes artículos demuestran la presencia de relaciones positivas estrechas entre los intervalos de tiempo AV de ecografía Doppler y el intervalo PR en el ECG. Las técnicas descritas que usaban el flujo de salida aórtica para identificar el

comienzo de la contracción ventricular sistemáticamente sobreestimaban el intervalo PR. El uso del marcador ICT muestra el comienzo del cierre de la válvula mitral como el inicio de la contracción ventricular y, por tanto, se evita esta sobreestimación. Si comparamos las mediciones realizadas en el entorno clínico con referencias obtenidas con la misma técnica, los resultados indican que los tres métodos Doppler tendrán una variabilidad aceptable. Las medidas tomadas de una sola válvula como el MV suelen ser más fáciles de obtener que las tomadas en dos válvulas o vasos como el MV-Ao o Vena cava superior/aorta. Los intervalos de tiempo AV obtenidos con el método MV también se ven menos afectados por la función ventricular sistólica. Sin embargo, presentan una tendencia hacia la subestimación de los intervalos PR con este enfoque(79).

1.9. Diagnóstico ecográfico de Bloqueo AV fetal:

1.9.1. Diagnóstico de Bloqueo AV de primer grado:

El bloqueo AV de primer grado puede definirse como la anomalía más sutil y se caracteriza por una conducción 1: 1 AV con un intervalo PR eléctrico más largo de lo normal para la edad y la frecuencia cardíaca. Varios autores indican que un retraso en la conducción AV mecánica es posible en el feto y puede preceder al desarrollo de un bloqueo cardíaco completo irreversible(73). La relevancia de estos hallazgos ha sido cuestionada por otros, lo que plantea algunas preguntas sobre la precisión de la ecografía en la exactitud de las medidas de tiempo AV por parte de diferentes observadores o sobre la concreción de los valores de referencia que se analizaron en el feto.

Actualmente la velocimetría de flujo Doppler tomado en la válvula mitral-Aorta o vena cava superior-Aorta son las medidas más comúnmente utilizadas para la detección de la conducción del intervalo de tiempo AV prolongado. Estos métodos han sido validados(82), así como los valores de referencia(91)(90). Los intervalos de tiempo AV son más largos que el intervalo PR en el ECG, esto se explica por el hecho de que estas mediciones Doppler incluyen la primera fase sistólica de la contracción isovolumétrica. Curiosamente, este componente mecánico del intervalo de tiempo AV se ha demostrado que contribuye a la prolongación de los intervalos de tiempo de AV visto en algunos fetos expuestos a anticuerpos Ro/SSA y, a su vez, sugiere que estos corazones fetales no sólo han sido perturbados en su conducción eléctrica, sino también disminuye su rendimiento cardíaco(83). Así mismo, los intervalos de tiempo AV aumentan con la gestación y disminuyen con el aumento del ritmo cardíaco(91). El aumento de la frecuencia cardíaca y

la prolongación del intervalo AV conlleva dificultades para identificar correctamente el punto de partida de la medición en la válvula mitral-Aorta (MV-Ao), haciendo que el método medido en la vena cava superior-Aorta (SVC-Ao) sea superior en estos fetos.

En la práctica, con el uso de estas técnicas para el control fetos expuestos a anticuerpos Ro52/SSA y en riesgo de desarrollar un BAVC se permite identificar aproximadamente un tercio de fetos que puede evolucionar a una conducción AV anormal, pero que menos de un 5% desarrollará un BAV de segundo o tercer grado (69). En el estudio de *Bergman et al*, un 28% de los fetos presentaba intervalos AV que superaban el rango de referencia del 95% en el examen realizado en el segundo trimestre y posteriormente se normalizaron antes o poco después del nacimiento. Vemos como a mediados del segundo trimestre el Doppler muestra un potencial de identificar en casi todos los fetos con BAVC de primer grado en el nacimiento, con un valor predictivo positivo de aproximadamente 45%, y para excluir trastornos de la conducción en el período neonatal, con un valor cercano predictivo negativo a 100%(86).

1.9.2. Diagnóstico de bloqueo cardíaco fetal de segundo y tercer grado:

El BAV de segundo grado (de tipo Mobitz I-II) se traduce en un ritmo regular con un ritmo normal y aislado que muestra un gran parecido con bloqueo producido por latidos ectópicos auriculares. El diagnóstico de este tipo de BAV requiere la adquisición de imágenes y medidas de alta calidad durante varios latidos del corazón, mejor obtenidos por técnicas Doppler y que a la vez registran ambos perfiles de velocidad de flujo venoso y arterial(88). En el bloqueo Mobitz tipo I (Wenckebach) de segundo grado, hay un alargamiento progresivo de la conducción AV, hasta que un impulso aislado está bloqueado. En el bloqueo de Segundo grado de Mobitz tipo II se caracteriza por un bloqueo repentino de un impulso aislado sin alargamiento previo del tiempo de conducción AV. En el BAV de Segundo grado 2: 1, sólo cada segundo impulso auricular se conduce a los ventrículos. El BAV de tercer grado o completo denota una situación en la que no hay conducción AV en absoluto, y las aurículas y los ventrículos laten de forma independiente(73).

Tanto el BAV completo como el BAV 2:1, bradicardia sinusal y el bloqueo producido por latidos ectópicos auriculares en bigeminismo, resultan en un ritmo ventricular lento y regular(51). La bradicardia sinusal contenida se ha identificado en fetos con disfunción del nódulo sinusal y muerte fetal inminente de causa cardíaca, así como causas extracardíacas.

La bradicardia sinusal moderada y casos inusuales de BAV 2: 1 también han sido descritos en fetos con el síndrome de QT largo(93).

1.9.3. Correlación entre los intervalos AV mecánicos y eléctricos:

Teóricamente, el ECG fetal debe proporcionar información más útil sobre la duración del periodo PR. Las señales obtenidas mediante ECG fetal son medias de un promedio y por lo tanto, no es posible el análisis del ritmo cardiaco subyacente. En consecuencia, el ECG fetal no es útil en el diagnóstico de anomalías del ritmo cardiaco fetal. Otra limitación sería que las ondas P de baja amplitud son frecuentemente indetectables en el ECG(77).

Las señales de ultrasonidos se relacionan en tiempo real con los eventos auriculares y la fase de sístole ventricular fetales y, por ende, pueden utilizarse para evaluar la relación AV temporal con facilidad. La correlación entre las mediciones eléctricas y mecánicas de tiempo AV dependen de la diferencia en el retardo entre la aurícula (onda P) y ventrículo (onda Q), la despolarización eléctrica y su respectiva fibrilación regional (A; contracción atrial) y ventricular (aorta; IV; sístole ventricular) y sus consecuencias mecánicas. La contracción atrial-IV se correlaciona significativamente mejor con la duración del intervalo PR que realizar las otras medidas sustitutas mediante ecografía Doppler. Los intervalos PR fueron en promedio 8 ms más largos que los intervalos de contracción atrial-IV pero eran 12,4-18,7- 32,8 ms más cortas que las mediciones de tiempo de AV por V/AO, de entrada/salida y contracción atrial-sístole ventricular, respectivamente(77).

1.9.4. Otras manifestaciones cardiacas en fetos expuestos intraútero a anticuerpos anti-Ro/SSA maternos:

Existe un grupo de pacientes con BAV que puede desarrollar una miocardiopatía dilatada, aunque el riesgo del mismo es bajo, aproximadamente en un 6% de los casos(94). El BAV también puede estar asociado con la aparición de fibroelastosis endocárdica y el desarrollo de la misma de forma aislada, puede ser independiente de la presencia de anticuerpos maternos circulantes anti-Ro/SSA y anti-La/SSB(95).

Otras manifestaciones electrocardiográficas sería la presencia de bradicardia sinusal, que es una forma infrecuente y reversible dentro de los casos de fetos expuestos a este tipo de anticuerpos maternos(96). La prolongación del intervalo QT también se ha encontrado en fetos y recién nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro/SSA(97) y en los

adultos positivos para anticuerpos anti-Ro/SSA, en cambio estos datos no han sido confirmados en otros estudios, por lo tanto, la prolongación del intervalo QT, como consecuencia de la lesión de autoanticuerpos sigue sin comprobarse(58).

1.9.5. Tratamiento propuesto ante la presencia de un Bloqueo cardiaco fetal:

La asociación entre la autoinmunidad materna y el desarrollo de BAVC condujo a la hipótesis de que el tratamiento materno puede prevenir el daño de la conducción cardiaca en la descendencia. Varios enfoques terapéuticos han sido evaluados, incluyendo la plasmaféresis, esteroides, globulina gamma intravenosa (IV-Ig), agentes beta-adrenérgicos, ciclofosfamida, azatioprina, y más recientemente hidroxicloroquina.

Tabla 8: comparación de fármacos utilizados en la profilaxis en la bibliografía revisada(98).

Autores	Diseño del estudio	Criterios de inclusión	Profilaxis	BAVC	Resultado postnatal
Izmirly et al (99)	Estudio controlado de casos	Anti-Ro/SSA +, n:50	Dexametasona n:26 Betametasona n: 22 Hidroxicloroquina n: 7	BAVC de I grado, n:3 BAVC de II grado completo, n:43	No documentado
Tunks et al. (100)	retrospectivo	Anti-Ro/SSA +, n:33	Hidroxicloroquina o prednisolona, n:16 No tratamiento n: 17	BAVC de I grado, n:1 BAVC completo n:4 BAVC de I grado n:3 BAVC completo n:4 BAVC de I grado n:3	Ritmo sinusal n:25 BAVC de I grado, n:1, BAVC completo, n:4 BAVC de I grado, n:3

Pisoni et al (101)	Multicéntrico, prospectivo, observacional	Anti-Ro/SSA +, n:24	Inmunoglobulinas /hidrocortisona, n: 15. No propilaxis, n: 9	BAVC completo n: 3 BAVC completo n: 1	BAVC completo, n: 1 vivo BAVC completo, n: 8 vivos
Friedman et al. (102)	Multicéntrico, prospectivo, ensayo clínico abierto	Anti-Ro/SSA +, n:20	Inmunoglobulinas n: 20	BAVC completo n: 3 (n:1 precedido de BAVC de II grado) Ritmo sinusal n: 17	BAVC completo n: 3 Ritmo sinusal n: 17

1.9.5.1. Esteroides.

Los esteroides fluorados como la dexametasona y la betametasona son glucocorticoides sintéticos potentes que son mínimamente metabolizados por la placenta y, por tanto, pasan al feto, lo que los hace útiles en el tratamiento prenatal. Los esteroides fluorados han sido pautados durante la gestación en una amplia gama de dosis, a diferentes edades gestacionales, y para diversas indicaciones. La dosis única o de corto plazo de betametasona intramuscular, por ejemplo, se administra rutinariamente a las mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro para prevenir o reducir la muerte neonatal y complicaciones de la prematuridad incluyendo el síndrome de dificultad o distress respiratorio(103).

La razón de usar esteroides para BAVC se basa en la suposición de que la etiología de la alteración de la conducción es una miocarditis inflamatoria y que la administración de esteroides al feto a través de la madre puede ayudar a moderar el daño en el tejido fetal inmune. El tratamiento con esteroides transplacentario también puede resolver los derrames de cavidades fetales(103).

Sin embargo, el uso de esteroides fluorados no está exento de controversia debido a que una proporción significativa de los fetos con BAVC también sobrevivirá sin tratamiento antiinflamatorio y porque el tratamiento con esteroides transplacentario presenta ciertos riesgos potenciales. Las principales preocupaciones respecto al uso de esteroides de forma crónica son la afectación del desarrollo neurológico, el retraso de crecimiento fetal y el oligohidramnios, tanto con la dosis única como la dosis repetida(104). Cuando se utilizan en los fetos con diagnóstico de bloqueo cardiaco, la exposición diaria de dexametasona fetal no excede de 0,05 mg por kg de peso corporal (basada en un 8 mg dosis máxima/día materna y una relación de paso de fármaco a cordón materno de un 30%), mientras que el tratamiento está generalmente mantenido durante semanas. En fetos pretérmino expuestos a dosis única de esteroides para maduración pulmonar fetal, la incidencia de hemorragia intraventricular está reducida. El resultado beneficioso de este tratamiento fue comprobado por el equipo de *Eliasson et al*, en una serie de 29 pacientes con diagnóstico de BAVC de II grado, mostrando un probable efecto beneficioso de esta terapia al reducir el riesgo de progresión a un BAVC de III grado(105).

Varios estudios observacionales han documentado el desarrollo físico y mental normal de los niños y adultos jóvenes después de la exposición prenatal de esteroides(106). En cambio, no se encontraron efectos negativos sobre el desarrollo neuropsicológico y de inteligencia en una cohorte de niños preescolares y en edad escolar con BAVC que habían estado expuestos prenatalmente a anticuerpos anti-Ro maternos y al tratamiento con dexametasona de forma prolongada(45).

Los efectos secundarios potenciales maternos debidos al uso de glucocorticoides sistémicos incluyen una mayor susceptibilidad a las infecciones, cambios de humor, aumento de peso, retención de líquidos, hipertensión arterial, intolerancia a glucosa, insomnio, hirsutismo, estrías, problemas de cicatrización de heridas, gastritis y cefalea. Entre los efectos adversos durante el embarazo que puedan atribuirse al uso de esteroides incluyen el desarrollo de oligohidramnios en el 12% de los embarazos, la hipertensión materna en el 5%, la diabetes insulín-dependiente en el 2%, y el insomnio o cambios de humor en el 7%(103).

1.9.5.2. Simpaticomiméticos (β):

El tratamiento mediante β -estimulación se recomienda para el tratamiento de las frecuencias cardiacas fetales por debajo de 50 a 55 latidos/minuto o cuando hay una

reducción significativa de la contractilidad cardiaca. Cuando se administra por vía oral a la madre en o cerca de la dosis máxima recomendada diaria de salbutamol (10 mg cada 8 h; con un máximo de 40 mg/día) y de terbutalina (2.5 a 7.5 mg cada 4-6 h; con un máximo de 30 mg/día) suelen aumentar la frecuencia ventricular en 5-10 latidos/minuto. Este efecto cronotrópico suele ser persistente durante muchas semanas. Ambos compuestos se absorben rápidamente en el tracto gastrointestinal, pero de forma incompleta atraviesan la placenta, alcanzando concentraciones a nivel del cordón umbilical del 50% de la dosis materna(107). Los efectos secundarios maternos adrenérgicos incluyen temblores, palpitaciones, sudoración, y que por lo general, mejoran o resuelven con la continuación de la terapia(104). La terapia parenteral con agentes b-simpaticomiméticos rara vez se ha asociado con edema pulmonar materno, isquemia miocárdica, arritmias cardiacas, hiperglucemia, cetoacidosis, e hipopotasemia. Los beta-agonistas deben usarse con precaución o en absoluto en las madres con diabetes, hipertensión, hipertiroidismo, y un historial de convulsiones o taquiarritmias(108).

1.9.5.3. Inmunoglobulinas intravenosas:

Existen varias hipótesis acerca del mecanismo por el cual las inmunoglobulinas intravenosas podrían prevenir el daño tisular cardiaco. Entre ellos podemos destacar tres: por un aumento de la eliminación de los anticuerpos anti-Ro y anti-La maternos a través de la saturación de las inmunoglobulinas a receptor FcγRn, acelerando el catabolismo de la inmunoglobulina G de la circulación materna. En segundo lugar, a través de la disminución del transporte placentario de anticuerpos anti-Ro y anti-La por medio del receptor FcγRn. Y en último lugar, gracias a la modulación de la señalización inhibitoria en los macrófagos, con reducción de la respuesta inflamatoria y la fibrosis(109)(108).

La evidencia que muestra la utilidad potencial de las inmunoglobulinas intravenosas para prevenir el BAVC fue aportado por el estudio de *Tran et al* (110). En un modelo murino, la administración materna de inmunoglobulinas intravenosas inhibe la transferencia de anticuerpos anti-Ro/La a través de la placenta y su depósito en el corazón fetal, probablemente debido al bloqueo no específico de los receptores Fc de la placenta. La dosis recomendada es la infusión de inmunoglobulinas intravenosas de 0,4 g/kg administrados cada tres semanas desde la semana 12 a la semana 24 de gestación. La deficiencia de IgA es un criterio de exclusión.

La incidencia de efectos adversos con el uso de inmunoglobulinas intravenosas

oscila entre el 1% y el 15%(111). El efecto secundario más comúnmente relacionado con esta terapia es la asociación a cefalea, fiebre y enrojecimiento, por lo general de forma leve y transitorias. Una reacción anafilactoide es posible en pacientes con deficiencia de IgA, pero podría evitarse mediante la infusión de inmunoglobulinas intravenosas a baja dosis para lograr la desensibilización. El dolor en el lugar de punción, enrojecimiento e hipotensión puede resultar por la presencia de sustancias vasoactivas. Otros eventos adversos menos frecuentes son la disfunción renal e insuficiencia renal aguda relacionada con la presencia de una nefropatía. Una insuficiencia renal subyacente y la diabetes predisponen a esta complicación. Con el fin de minimizar los efectos renales, todos los pacientes deben estar bien hidratados. Los informes de eventos tromboembólicos se han asociado con el uso de inmunoglobulinas intravenosas, incluyendo trombosis venosa y arterial (45).

Actualmente los datos clínicos disponibles son insuficientes para determinar la eficacia de inmunoglobulinas intravenosas en la prevención del BAVC. La ausencia de pruebas, sin embargo, no significa necesariamente la falta de eficacia. El comienzo tardío de tratamientos con inmunoglobulinas intravenosas a las 12 semanas de edad gestacional en los estudios descritos, podría explicar la falta de efectividad observada de este tratamiento en estas dichas series (101).

Se están reclutando casos para llevar a cabo el estudio preventivo mediante terapia con inmunoglobulinas (PITCH) para el bloqueo cardiaco congénito. La justificación de la dosis de inmunoglobulinas que se considera una dosis de reemplazo y no una dosis anti-inflamatoria es de 1 g/kg^{-1} y se basa en la inmadurez de transporte de la placenta al inicio del segundo trimestre y el feto como paciente(46).

1.9.5.4. Plasmaféresis

La plasmaféresis es el proceso de intercambio de plasma y se ha propuesto en aquellas pacientes que presentan un riesgo incrementado de tener un hijo con bloqueo cardiaco fetal, ya que puede ayudar, al menos teóricamente, en la prevención y tratamiento del mismo al disminuir los niveles de los anticuerpos anti-Ro y anti-La patógenos y necesarios para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, esta terapia nunca ha sido utilizada de forma independiente y sólo se han publicado artículos de casos aislados. Varios de los estudios analizados no han identificado ningún beneficio en el tratamiento como prevención del bloqueo cardiaco mediante la plasmaféresis(39).

1.9.5.5.Hidroxicloroquina:

Los fármacos antimaláricos, incluyendo la hidroxycloroquina, se encuentran entre los medicamentos más frecuentemente prescritos en pacientes con una enfermedad reumática, así como en el LES, ya que actúa como un inhibidor de la unión de los receptores toll-like. Este receptor Toll-like, como ya se mencionó en el apartado de la patogénesis del bloqueo cardiaco fetal, es un receptor de la señalización que se ha demostrado, en un modelo in vitro, jugar un papel importante en el proceso de inflamación y fibrosis que resultan en daño cardiaco fetal. De esta manera nos proporciona un objetivo potencial para la prevención de la enfermedad cardiaca fetal(39).

La literatura no sólo no ofrece evidencia convincente de la eficacia de hidroxycloroquina en la prevención del BAVC, sino que tampoco muestra evidencia de su superioridad en comparación con la utilización de inmunoglobulinas intravenosas (2).

Este fármaco atraviesa la placenta y pese a que los datos de los resultados disponibles son aún pequeños, la FDA ha publicado una calificación de riesgo en el embarazo de C para este medicamento(112). El riesgo de malformaciones congénitas con dosis excesivas de este fármaco parece existir y la toxicidad retiniana dependiente de la dosis es bien conocida como un efecto secundario importante(113). El trabajo de *Clowse et al*, concluye la ausencia de toxicidad fetal de este fármaco, así como el incremento de actividad lúpica tras la suspensión del mismo durante la gestación(114).

Un nuevo estudio prospectivo puesto en marcha es el denominado PATCH (Preventive Approach to Congenital Heart Block with hydroxychloroquine). Este trabajo es un ensayo abierto en el que se están reclutando casos con la finalidad de demostrar la utilidad en la prevención del bloqueo cardiaco fetal congénito mediante hidroxycloroquina en mujeres de alto riesgo de desarrollo de bloqueo al tener un niño previo afecto(39).

1.9.6.Resultados obtenidos tras la terapia trasplacentaria:

Como resultado se sigue sin poder comprobarse si un intervalo PR prolongado representa un "biomarcador" de la enfermedad temprana. Esta enfermedad, que afecta a la conducción cardiaca fetal y está asociada al paso de autoanticuerpos maternos, puede progresar rápidamente, y por lo tanto, es posible que este rápido deterioro impida la identificación de la progresión en algunos fetos. Como alternativa, el BAVC de primer grado

no puede ser un precursor necesario para el bloqueo AV de tercer grado o miocardiopatía. Actualmente, no tenemos ninguna medida profiláctica probada ni tratamiento para cualquier nivel de anomalía conductora. Sin embargo, hay evidencia que sugiere que el BAVC de tercer grado o completo progresa a través de las etapas de bloqueo AV incompleto, incluyendo datos que sugieren que, el bloqueo AV de alto grado (segundo grado o incluso de tercer grado) puede regresar a grados menores de bloqueo o normalizarse, al menos transitoriamente(92).

A la luz de los beneficios potenciales de la terapia, se recomienda incorporar el uso de biomarcadores ecográficos dada la irreversibilidad del bloqueo AV de tercer grado, junto con una estrecha vigilancia de la función cardíaca (especialmente para evaluar fibroelastosis endomiocárdica), la insuficiencia tricuspídea y ecodensidad auricular. Una propuesta consiste en revisar los fetos expuestos con un intervalo PR prolongado más estrechamente, como un control de estas pacientes de nuevo en 1-3 días(92)(115).

El tratamiento con esteroides transplacentario y b-simpaticomiméticos pueden prevenir o reducir la inflamación del miocardio y aumentar la frecuencia ventricular y, probablemente, ha contribuido significativamente a la mejora de resultados de los fetos con bloqueo cardíaco. Los riesgos a corto plazo del tratamiento con altas dosis de esteroides transplacentaria crónica incluyen restricción del crecimiento y oligohidramnios, que es, en parte, evitable mediante la reducción de la dosis de dexametasona de 4 mg a 2 mg al día después de 2-4 semanas de terapia. Con base al conocimiento actual de los riesgos y beneficios del tratamiento, no hay ningún criterio para negar la evidente mejora en el resultado en el feto con bloqueo AV mediado por anticuerpos(103).

La indicación actual de tratamiento sería: casos de alargamiento del intervalo PR y donde la conducción atrial continúa y alcanza los ventrículos cardíacos o cuando existen signos de disfunción miocárdica sólomente. Por lo tanto, el bloqueo cardíaco de tercer grado no sería subsidiario de iniciar tratamiento(46).

1.9.7. Prevención del bloqueo cardíaco fetal:

Tenemos el conocimiento de que el BAVC puede ser evitable si se trata con esteroides fluorados administrados por vía materna en una etapa temprana del daños del nodo AV(116). Esto significa que el mecanismo de inflamación está mediado por anticuerpos al nodo AV, que no causa un bloqueo cardíaco completo de repente, sino que representa una condición con la progresión del bloqueo cardíaco fetal de primer y segundo

grado puede ser detenidos o revertidos gracias a los esteroides fluorados. Con esta hipótesis en mente, se han estudiado una serie de marcadores de conducción AV así como la evaluación ecocardiográfica durante el período de mayor riesgo de bloqueo cardiaco fetal como una estrategia para evitar BAVC.

Como argumentos a favor de la prevención se encuentran los siguientes. En primer lugar, aunque todavía no existe documentación sobre la reversión del bloqueo cardiaco de tercer grado (presumiblemente debida a una fibrosis del sistema de conducción), el potencial para la disminución de una respuesta inflamatoria fetal en respuesta al ataque a las células del sistema de conducción es plausible. En segundo lugar, el bloque AV incompleto ha demostrado ser potencialmente reversible (117). Además, la progresión del bloqueo AV de segundo grado a un bloqueo AV de tercer grado se ha descrito, incluso después del nacimiento. En tercer lugar, en la primera aparición de una bradicardia fetal puede ser extremadamente difícil y requiere mucho tiempo para diferenciar entre un bloqueo de segundo grado (incompleto) y el bloqueo de tercer grado AV (bloqueo completo) . En cuarto lugar, hasta hace relativamente poco la detección en el útero de un bloqueo AV de primer grado no era técnicamente factible, pero actualmente el equivalente electrocardiograma del intervalo PR se puede medir mediante ecocardiografía Doppler fetal(45).

Esta conclusión se basa en la suposición de que el bloqueo de primer grado AV está presente en el 8-9% de los fetos expuestos; y en que el 2-5% de los fetos expuestos desarrollará bloqueo AV completo o tercer grado si no se trata(58).

1.9.8. Evolución neurocognitiva de neonatos con bloqueo cardiaco congénito y de neonatos expuestos intraútero a anticuerpos maternos Anti-Ro/SSA:

Se ha propuesto que la inmunorreactividad materna debido a las enfermedades autoinmunes podrían representar una amenaza para el neurodesarrollo fetal. Enfermedades maternas autoinmunes se han asociado a dificultades en el aprendizaje del lenguaje y el uso dominante de la mano izquierda(118). En conjunto de los estudios analizados sugieren una relación entre el LES materno y el desarrollo de problemas de tipo neurológico en la descendencia. Sin embargo, estos estudios se han basado generalmente en los informes de los padres o han utilizado inadecuados exámenes formales del funcionamiento intelectual. Además, las medidas de autoinforme de deterioro cognitivo

son insuficientes para establecer un diagnóstico válido. En segundo lugar, cabe la posibilidad de que las dificultades del desarrollo neurológico en los niños de madres con LES puedan ser reflejo del impacto de otros factores (por ejemplo, parto prematuro, el bajo peso al nacer, la exposición fetal a tratamientos farmacológicos de la enfermedad materna, afectación cardíaca/renal materna, factores genéticos, etc.)(119).

En el estudio de *Urowitz et al*, se utilizaron medidas estandarizadas con datos normativos conocidos para evaluar el desarrollo neurológico y neurocognitivos apropiados. Se comprobó que la descendencia de los pacientes con LES desarrolló anomalías en las pruebas neuropsicológicas en el aprendizaje y la memoria y los dominios del comportamiento. No se observó ninguna relación entre las alteraciones neurocognitivas y la edad gestacional o el peso al nacer. En este trabajo se concluye que los hijos de pacientes con LES muestran alteraciones neuropsicológicas en el aprendizaje y en los dominios de memoria y comportamiento, tanto en hombres como en mujeres. Estas anomalías tampoco se asociaron con el desarrollo de actividad de LES durante la gestación(119).

En cuanto al desarrollo neurológico en pacientes que desarrollaron un bloqueo cardíaco fetal intraútero tratado con corticoides, existe evidencia acumulada que sugiere la existencia de daño potencial en los cursos repetidos de esteroides para la madre y el feto. Los hallazgos en animales demostraron que dosis repetidas de esteroides prenatales pueden interferir con el crecimiento y desarrollo del cerebro y estudios observaciones en seres humanos inmaduros sugieren que el tratamiento tanto prenatal como postnatal con dexametasona puede afectar negativamente el desarrollo neuropsicológico del niño. Datos recientes aportan que las tasas de discapacidad y dificultades educativas son altas en niños con enfermedad pulmonar crónica neonatal, pero con diferencias marcadas entre los recién nacidos tratados y los no tratados con dexametasona(120). La prematuridad en sí está asociado con diferencias leves cerebrales estructurales que persisten a los 8 años de edad, con puntuaciones más bajas neurocognitivas asociados. Aquí está el factor confusor entre el efecto de la prematuridad y el uso de los corticoides en el tratamiento del bloqueo cardíaco fetal intraútero. La presencia de anticuerpos maternos anti-Ro/SSA, como tal, puede estar asociada con problemas de aprendizaje en los hijos. A la luz de estos hallazgos, los recién nacidos con BAV congénito que son tratados intraútero con altas dosis de dexametasona y expuestos a los anticuerpos maternos anti-Ro/SSA presentan un riesgo más elevado de defectos del neurodesarrollo(121).

En conclusión, no se observaron efectos negativos sobre el desarrollo neurológico

en los niños seguidos, muchos de los cuales fueron expuestos a muy altas dosis de dexametasona y al efecto de los anticuerpos circulantes maternos anti-Ro/SSA(122).

En el trabajo publicado por *Skog et al*, demuestran que ninguno de los niños analizados que presentaron bloqueo cardiaco fetal mostraron signos de retraso en el desarrollo de habilidades de comunicación, del desarrollo cognitivo, o de habilidades motoras con los métodos validados para ello (52).

Otro estudio analiza el papel de la ecografía Doppler fetal, exactamente el Índice Cerebro Placentario (ICP) como complemento a otros parámetros ecocardiográficos en el seguimiento de bienestar fetal. El ICP se define como el ratio entre la pulsatilidad de la arteria cerebral media fetal y la pulsatilidad de la arteria umbilical fetal medida en asa libre. Este índice es una medida de redistribución cardiaca y actúa como factor predictivo de resultado perinatal adverso en fetos con restricción del crecimiento, cuando la resistencia de la arteria umbilical está elevada en casos de hipoxia fetal. Este factor se ha analizado en el estudio de *Fleming et al*. para valorar este índice en fetos que desarrollan bloqueo cardiaco fetal (123).

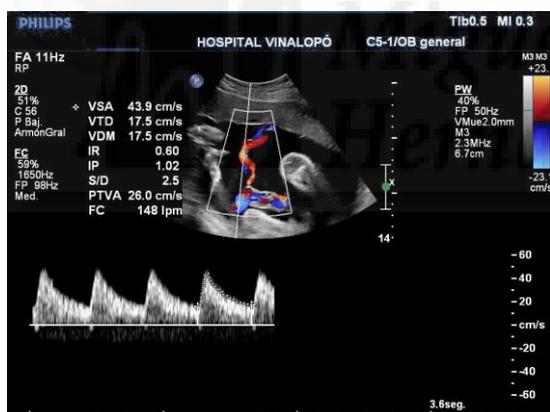


Figura 11: Onda de velocidad de flujo doppler de la arteria umbilical. Para su medida se prefiere un asa libre de cordón.

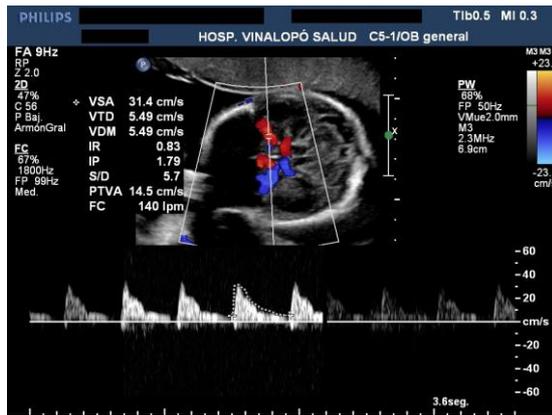


Figura 12: Onda de velocidad de flujo doppler de la arteria cerebral media.

En conclusión, BAVC autoinmune mediada por causa morbilidad y mortalidad significativas, sobre todo en el período perinatal. Los fetos con BAVC requieren una estrecha vigilancia, y nuestra serie de casos sugiere que el ICP puede ser un complemento a otros parámetros ecocardiográficos en el seguimiento de bienestar fetal. No pudieron llegar a ninguna conclusión válida debido al volumen de muestra de pacientes.





HIPÓTESIS Y OBJETIVOS. JUSTIFICACIÓN

2.1. HIPÓTESIS:

La hipótesis de nuestro trabajo es que la validación de los nuevos marcadores ecográficos para el diagnóstico del bloqueo cardíaco fetal, de primer o segundo grado, puede prevenir el desarrollo de un bloqueo de tercer grado o bloqueo completo no susceptible de recibir tratamiento intraútero al ser éste irreversible.

2.2. OBJETIVOS

Objetivos primarios:

- La precisión y validez de los nuevos marcadores para la detección del bloqueo cardíaco fetal de primer o segundo grado mediante estudio ecográfico Doppler.
- Análisis de los nuevos valores del Intervalo PR para el diagnóstico de bloqueo cardíaco fetal.

Objetivos secundarios:

- Corroborar la secuencia evolutiva del bloqueo cardíaco fetal de primer a segundo y tercer grado, así como valorar si se cumple la reversibilidad del bloqueo de primer y segundo grado.
- Eficacia del tratamiento intraútero en fetos con bloqueo cardíaco fetal de primer o segundo grado.
- Estudio del peso fetal al nacimiento de recién nacidos de madres con enfermedad de lupus eritematoso sistémico.
- Comparación de los marcadores analíticos maternos en el desarrollo de brote lúpico así como su asociación o no con el desarrollo de bloqueo cardíaco fetal.
- Comparación por intervalos de edad gestacional de los valores ecográficos de las variables a estudio en población control.
- Seguimiento al año de los niños en la unidad de cardiología pediátrica.

2.3. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO:

El lupus eritematoso neonatal es una enfermedad del recién nacido que se produce por el paso transplacentario de autoanticuerpos maternos y cuyas manifestaciones clínicas se manifiestan durante el periodo neonatal. Mientras que los autoanticuerpos normalmente no causan ninguna manifestación en la madre, los anticuerpos IgG anti-Ro

y/o anti-La pueden producir daño en el corazón o en la piel del feto y/o neonato. La principal causa de morbilidad y mortalidad del lupus neonatal es el bloqueo cardiaco fetal congénito. En madres con anticuerpos anti-Ro positivo se detecta una incidencia de bloqueo cardiaco fetal entre 1-5%, que puede aumentar hasta un 6-25% si existe el antecedente de un hijo previo afecto. La tasa de mortalidad asociada al bloqueo cardiaco congénito es de aproximadamente un 20-30%, e incluso superior si tenemos en cuenta los fallos de los marcapasos en los niños. La tasa de supervivencia acumulada a los tres años de vida es de un 79%. Aproximadamente un 63% de los recién nacidos requerirán el uso de un marcapasos(124). Entre un 10-15% de los niños afectados padecerán de cardiomiopatía que puede aparecer postnatalmente, incluso a los 10 años de vida (46).

Existe una clara asociación entre la presencia de anticuerpos maternos Anti-Ro y el desarrollo de bloqueo cardiaco fetal. Esta asociación se da incluso en ausencia de enfermedad materna.

Conocemos que el bloqueo cardiaco congénito puede ser tratado y prevenido con corticoides maternos en un estadio temprano de la enfermedad (sabemos que el bloqueo progresa generalmente desde un grado I). El tratamiento mediante corticoides maternos puede frenar o revertir el bloqueo cardiaco fetal incompleto. Por esta razón, podemos ofrecer a las gestantes portadoras de autoanticuerpos Anti-Ro/La positivos un seguimiento ecográfico seriado durante el periodo de mayor riesgo de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal (semanas de gestación entre la 18 y la 24) como estrategia de prevención de bloqueo cardiaco fetal, así como el diagnóstico precoz del mismo (grado I y grado II, susceptibles de recibir tratamiento).

El estudio de los marcadores ecográficos se basa en realizar un diagnóstico más preciso del bloqueo cardiaco fetal mediante el estudio de las consecuencias mecánicas (modo-M) y hemodinámicas (doppler) cardiacas. El seguimiento estricto ecográfico semanal durante el periodo de mayor riesgo de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal puede detectar un bloqueo en estadio precoz, susceptible de tratamiento mediante corticoides maternos. Con esto, disminuimos la tasa de morbilidad y mortalidad neonatal, y disminuimos la necesidad de implante de un marcapasos de forma precoz en el período neonatal.



MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y observacional de una serie de casos clínicos.

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables mediante tablas de frecuencia y gráficas de barras para las variables cualitativas.

Para las variables cuantitativas, se han calculado descriptivos como el valor mínimo, máximo, medio y desviación típica, así como gráficos de medias. Se ha aplicado el procedimiento no paramétrico de Friedman para evaluar cambios en los valores medios de las variables medidas a lo largo del tiempo.

Se ha llevado a cabo el análisis anterior separando según, características de las gestantes disponiendo de 5 casos clínicos, y según las características fetales, disponiendo de 6 casos. Se realizó una recogida de 124 gestaciones normales pertenecientes al grupo control distribuidas en cuatro intervalos de edad gestacional (16 – 18 , 20 – 22 , 24 - 26 y 31 – 35 semanas).

Los análisis se han realizado con el programa estadístico SPSS v.18.

La recogida de datos correspondientes a las historias clínicas del Hospital Universitario del Vinalopó de Elche durante el período de tiempo comprendido entre junio de 2010 a octubre 2014. Los servicios que han colaborado en él han sido los de Reumatología y Análisis clínicos de nuestro centro.

3.1.La metodología de estudio fue la siguiente:

La metodología seguida en el estudio de cada paciente fue similar.

Los controles se llevaron a cabo en la consulta de Alto Riesgo Obstétrico. El programa de controles en la consulta se realizó con la misma periodicidad en todos los casos. La primera consulta se citó a la gestante en la semana 8-9 de gestación donde se recogieron los siguientes datos:

- Anamnesis e historia clínica. Antecedentes familiares y quirúrgicos.
- Actualización y conocimiento del tratamiento .
- Historia previa obstétrica.
- Correcta datación de la gestación.

- Datos clínicos de sospecha de actividad de la enfermedad.
- Historia reumatológica de la gestante.
- Tensión arterial (medida en mmHg)
- Peso de la gestante en kg.

La siguiente cita fue en la consulta de diagnóstico prenatal para la realización de la ecografía de primer trimestre (ver anexo).

Control en consulta de Alto Riesgo Obstétrico en semana 16 de gestación (ver anexo):

- Anamnesis e historia clínica.
- Actualización y conocimiento del tratamiento.
- Ecografía de control.
- Datos clínicos de sospecha de actividad de la enfermedad.
- Actualización de la historia reumatológica de la gestante.
- Toma de tensión arterial (medida en mmHg)
- Peso de la gestante en kg.

Control semanal en consulta de Alto Riesgo Obstétrico de la semana 18 a 24 de gestación para estudio ecográfico de detección precoz de bloqueo cardiaco fetal. El control ecográfico se realiza de forma semanal ya que hay evidencia de que los fetos con riesgo de desarrollar un bloqueo cardiaco y que presentan un ritmo sinusal normal pueden progresar a un bloqueo de tercer grado en siete días(46).

De la semana 25 hasta la finalización de la gestación se citó a la paciente cada dos semanas para continuar el control obstétrico.

- Anamnesis e historia clínica.
- Actualización de la historia clínica y tratamiento.
- Ecografía de control.
- Datos clínicos de sospecha de actividad de la enfermedad.
- Historia reumatológica de la gestante.
- Tensión arterial (medida en mmHg)
- Peso de la gestante en kg.
- Controles analíticos.

Inicio del control mediante monitorización materno fetal se realiza a partir de la semana 39-40 de embarazo.

El control en la consulta de Reumatología se realizó de forma mensual.

Control gestacional.

El control gestacional (medición de parámetros analíticos y ecográficos) llevado a cabo en cada paciente fue el siguiente:

Controles analíticos: analítica completa de los marcadores analíticos de actividad de la enfermedad en cada trimestre de la gestación, así como los controles pertinentes a cada trimestre de la gestación siguiendo el protocolo de gestación normal.

La analítica 1º trimestre normalmente es solicitada por la matrona de primaria para el control de gestación normal. En ella se solicitan (ver anexo):

- Hemograma básico.
- Coagulación.
- Estudio bioquímico.
- Sedimento de orina.
- Test de O'Sullivan.
- Hormonas tiroideas.
- Urocultivo de orina.
- Grupo sanguíneo.
- Escrutinio de anticuerpos irregulares.

- Otras determinaciones o pruebas a realizar en el primer trimestre de la gestación:

- Cribado combinado de primer trimestre (ver anexo)
- Citología materna (según cribado propuesto por la Asociación española de patología cervical y colposcopia).

Analítica y otras determinaciones en segundo trimestre (ver anexo) Se solicita por la matrona de primaria entre la semana 24-26 de gestación.

- Hemograma básico.
- Coagulación.

- Estudio bioquímico.
- Sedimento de orina.
- Urocultivo de orina.
- Escrutinio de anticuerpos irregulares.
- Test de O'Sullivan.
- Vacuna de la tos ferina (se ofrece entre la semana 28 y 32 de embarazo a todas las embarazadas).
- Gammaglobulina Anti-D a madres con grupos con Rh negativos.

Analítica y otras pruebas de tercer trimestre (solicitada por la matrona de primaria en semana 35-36 de gestación) (ver anexo):

- Hemograma básico.
- Coagulación.
- Estudio bioquímico.
- Sedimento de orina.
- Urocultivo de orina.
- Solicitud de cultivo vagino-rectal para el cribado de SGB (Estreptococo grupo-B) en semana 35-36.

Control de marcadores analíticos especiales para el control de la enfermedad lúpica en cada trimestre (ver anexo). Los marcadores se solicitan a través del reumatólogo u obstetra y son los siguientes:

- Sedimento de orina, que incluye una bioquímica en orina.
- Título de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-DNA ds) (U/ml).
- Niveles de complemento (C3, C4, CH 50) (mg/dl).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h.
- Anticuerpos antinucleares (ANA).
- Anticuerpos anti-Ro (U/ml) y Anticuerpos anti-La (U/ml).
- Anticuerpos anti-RNP (U/ml) o anticuerpos antiribonucleoproteína.
- Anticuerpos anti-Smith (U/ml).

Controles ecográficos:

El control ecográfico llevado a cabo en las pacientes con lupus eritematoso sistémico y portadoras de Anticuerpos anti-Ro/SSA positivo se realizó de forma semanal desde la semana 18 a 24 de gestación en la consulta de Alto Riesgo Obstétrico de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario del Vinalopó, y cada dos semanas desde la semana 24 hasta la finalización de la gestación. Las medidas fueron tomadas por el mismo observador. El protocolo de estudio ecográfico consta de:

- Ecografía vía vaginal de datación de la gestación, viabilidad fetal, características del trofoblasto y anejos. Esta ecografía se realizó en la consulta de Alto Riesgo Obstétrico en la semana 8-9 de gestación.
- Ecografía de primer trimestre: Realización del cribado combinado de primer trimestre (ver anexo).



Figura 13: Medición de la translucencia nucal fetal y valoración de la presencia de hueso nasal mediante ecografía.



Figura 14: representación de la medida del ducto venoso fetal realizado en la ecografía de primer trimestre.



Figura 15: Imagen donde se muestra el registro realizado a nivel de la válvula tricúspide. Valoración durante la ecografía de primer trimestre para detectar la presencia de regurgitación tricuspídea.

- Ecografía semanal efectuada desde la semana 18 a la semana 24 de gestación (anexo):

- Valoración de la estática fetal.
- Medición de la cantidad de líquido amniótico.
- Localización y características de la placenta.
- Biometría fetal.
- Estudio anatómico fetal.
- Ecocardiografía funcional fetal.
- Evaluación de la frecuencia cardíaca fetal (120-160 latidos/minuto y ritmo regular).
- Estimación del tamaño del corazón.
- Morfometría cardíaca en casos sospechosos de bloqueo cardíaco fetal.
- Identificación de la presencia de derrame pericárdico. Estudio ecocardiográfico para descartar hidrops fetal, arritmia fetal e hipertrofia ventricular fetal.
- Mediciones para el estudio. En este trabajo se valoraron las siguientes medidas ecográficas como posibles variables predictoras en la detección precoz del bloqueo cardíaco fetal.

- ✓ Medición del intervalo PR (medido en la válvula mitral-Aorta).



- ✓ Medida del intervalo ICT (periodo de contracción isovolumétrica) medido en el trazado doppler.
- ✓ Medida del intervalo MV (válvula mitral).
- ✓ Modo-M de la conducción AV cardiaca fetal.

En todo momento las pacientes fueron informadas del manejo y protocolo de estudio a seguir durante la gestación y manifestaron su consentimiento hacia él.

El ecógrafo empleado para el estudio ecocardiográfico fetal fue el mismo en todos los casos y en cada una de las visitas. Se trata de un modelo de ecógrafo de alta gama, Philips iU22/iE33 (Philips ATL, Bothwell, Washington).

Control ecográfico a población control de gestantes:

Se llevó a cabo un registro de las variables ecográficas utilizadas para el estudio de los casos de gestantes con LES portadoras de anti-Ro positivo incluidas en nuestro trabajo pero en población de gestantes sanas. Se recogieron los datos de 124 pacientes de este grupo control distribuidas en cuatro intervalos de edad gestacional, incluyéndose 31 gestantes en cada grupo.

Las visitas se realizaron en la consulta de diagnóstico prenatal y se programaron de acuerdo a las semanas gestacionales siguientes: 16 – 18 , 20 – 22 , 24 - 26 y 31 – 35 semanas. El examen ecocardiográfico funcional del grupo de edad gestacional de 20-22 semanas se llevó a cabo durante el la evaluación ecográfica realizada en la visita correspondiente a la ecografía morfológica reglada en nuestro centro. Del mismo modo,

para el grupo de edad gestacional de 31-35 semanas, se efectuó durante la ecografía de control gestacional del tercer trimestre. En los otros dos grupos de edad gestacional se planificó una ecografía de control complementaria a las visitas regladas de control gestacional rutinario. En cada visita se recogieron datos acerca de la evolución gestacional, actualización de la anamnesis y analíticas, así como de los parámetro de ganancia ponderal y control de tensión arterial. En cuanto al examen ecocardiográfico funcional llevado a cabo, fue similar al realizado en las gestantes afectas de LES y portadoras de anticuerpos anti-Ro positivo. Se midieron los siguientes parámetros ecográficos: frecuencia cardiaca fetal en latidos por minuto (lpm), intervalo PR (ms), intervalo ICT (ms), válvula mitral (ms). A su vez se efectuó el examen anatómico fetal incluyendo biometría fetal, estudio del liquido amniótico y placenta y estudio doppler de la onda de flujo de la arteria umbilical.

3.2. Criterios de inclusión:

Gestantes con diagnóstico previo al embarazo de LES y portadoras de anticuerpos anti-Ro y anti-La positivos.

Los criterios de inclusión de la población control fueron: ausencia de cualquier patología, ausencia de registro de malos antecedentes obstétricos ni intervenciones quirúrgicas mayores.

3.3. Criterios de exclusión:

Gestantes con diagnóstico previo al embarazo de LES y anticuerpos anti-Ro y anti-La negativos.

Gestantes con inicio del control gestacional tardío (a partir de la semana 24).

Gestantes del grupo control: patología materna o fetal, historia de malos antecedentes obstétricos o intervenciones quirúrgicas mayores.

El número de pacientes obtenido en nuestro centro durante el período previamente citado fue de cinco gestaciones, una de ellas gemelar bicorial-biamniótico espontáneo.

El seguimiento ecográfico así como el control gestacional fue llevado a cabo en la consulta de alto riesgo obstétrico.



RESULTADOS

RESULTADOS:

4.1. Población:

La población a estudio fueron gestantes que pertenecían al área del Hospital del Vinalopó de Elche. El período de tiempo durante el cual se recogieron los datos fue el comprendido entre junio de 2010 y octubre 2014. El análisis se ha realizado separando según características de las gestantes disponiendo de 5 casos clínicos, y según las características fetales, disponiendo de 6 casos. Para el grupo control se incluyeron 31 gestantes sanas de cada intervalo de edad gestacional: 16 - 18, 20 – 22, 24 - 26 y 31 – 35 semanas. En total se recogieron 124 gestantes del grupo control.

4.2. Casos clínicos:

Los casos de los que disponemos son los siguientes. Se exponen los datos de cada gestante en cuanto a su historia clínica y obstétrica, tratamiento durante el transcurso de la gestación, período libre de enfermedad y la evolución del embarazo.

Caso 1:

Gestante de 39 años de edad con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico a los 21 años de edad y en seguimiento desde entonces en la consulta de Reumatología, presentaba una enfermedad de Raynaud asociada. Gestante primigesta, con gestación única, sin antecedentes obstétricos de interés. Como otros antecedentes personales de interés destacaba un control en la consulta de Urología de forma periódica por infecciones del tracto urinario inferior de repetición, que precisó ingreso hospitalario en el año 2009 por pielonefritis aguda. Los antecedentes quirúrgicos de la gestante era una intervención de hernia discal cervical en el año 2010. No hábitos tóxicos.

La primera visita en la consulta de Alto Riesgo Obstétrico ocurre en la semana 9+4 semanas. El tratamiento habitual por parte de reumatología fue de Hidroxicloroquina a dosis de 200 mg/día. La paciente no presentaba antecedentes de brotes de enfermedad en los últimos seis meses. Acude a la consulta asintomática.

En la analítica de primer trimestre se diagnostica de hipotiroidismo gestacional subclínico no autoinmune e inicia tratamiento con levotiroxina de 50 microgramos, así como un control mensual en la consulta de endocrinología.

El seguimiento de la gestante se realiza según el protocolo expuesto al inicio del capítulo. El sexo fetal era un varón. En el control realizado en la semana 22 de gestación se observa un intervalo AV con un intervalo PR alargado (exactamente de 196 ms, por tanto superior a 150 ms) con una frecuencia cardíaca fetal de 138 lpm y un ritmo de conducción 1:1 en el Modo-M ecográfico. La medida del intervalo ICT fue de 48 ms y de MV de 84 ms. Se diagnostica de bloqueo cardíaco fetal de I grado y se inicia tratamiento con corticoides (dexametasona 4 mg/día).

Se cita la gestante para nuevo control a la semana donde se sigue documentando un período PR elongado (172 ms) continuando con un ritmo de conducción AV de 1:1 en el modo M. La frecuencia cardíaca fetal registrada fue de 145 lpm. El intervalo ICT fue de 52 ms y el MV de 80 ms. En el control rutinario de la semana 24, se observa una normalización del intervalo PR (102 lpm), una frecuencia cardíaca fetal de 155 lpm, un intervalo ICT de 40 ms, y un intervalo MV de 76 ms.

Tabla resumen de los controles ecográficos (tabla completa en anexo 3):

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en Ao	ICT (ms)	MV (ms)	frecuencia cardíaca fetal (lpm)	Conduccion AV, Modo M	peso fetal estimado (Gramos)
18	108	44	52	156	1:01	266
19	104	44	72	155	1:01	310
20	106	43	73	154	1:01	411
21	92	36	68	150	1:01	530
22	196	48	84	138	2:01	594
23	172	52	80	145	2:01	615
24	102	40	76	155	1:01	672
25	132	32	69	153	1:01	881

La analítica de segundo trimestre de la paciente mostraba unos niveles de anticuerpos anti-DNA ds de 2.5, anti-RNP de 0.5, anticuerpos anti-Sm de 2, y complementos normales.

Controles analíticos:

	ANA	Ac Anti-RO	Ac Anti-La	Anti-DNA-ds	Ac Anti-RNP	Ac Anti sm	C3	C4	CH50
1º trimestre	>1/640	>200	>200	1,3	37,3	3,5	109	17,8	76
2º trimestre	>1/640	>200	>200	2,5	0,5	2	126	17,2	59
3º trimestre	>1/640	>200	>200	2,5	0,5	2,8	112	19,5	73

En ningún momento se evidenció ninguna otra alteración cardiaca asociada y el ritmo de crecimiento fetal se desarrolló sin ningún otro problema.

Se indica protocolo de finalización de la gestación por causa materna en semana 41 mediante dispositivo intravaginal liberador de prostaglandinas y la gestación finaliza en cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal, líquido amniótico meconial, en semana 41+1 con un peso al nacimiento de 2.600 gramos, Apgar 9-10-10. No presentó ningún brote de enfermedad durante el puerperio. El recién nacido tampoco desarrolló ninguna complicación al alta. Seguimiento del niño en la unidad de cardiología pediátrica y es dado de alta a los dos años de vida.

CASO 2:

Gestante de 32 años de edad, tercípara, cuartigesta, con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico a los 25 años de edad. Gestación única. No refería ninguna otra enfermedad autoinmune asociada y mantenía controles habituales por parte de Reumatología. Historia personal de alergia a fármacos (pirazonas). No presentaba hábitos tóxicos. El tratamiento que mantenía era hidroxicloroquina 200 mg/día. La gestante inicia la gestación de forma estable respecto a su enfermedad de base. Los anteriores embarazos transcurrieron sin ningún problema fetal ni gestacional, finalizando en dos partos eutócicos a término de dos mujeres. Reportaba el antecedente de último brote de enfermedad hacía más de 6 meses previos a la gestación. Antecedente de gestación ectópica en 2012 tratado con metotrexate intramuscular. Acude a su primera visita en consulta de Alto Riesgo Obstétrico en semana 9 de gestación.

Los controles se realizan de la forma rutinaria ya explicada de forma similar en cada caso.

Controles analíticos de cada trimestre:

	ANA	Ac Anti-RO	Ac Anti-La	Anti-DNA-ds	Ac RNP	Anti- sm	C3	C4	CH50
1º trimestre	>1/2560	>240	>200	9,6	0,4	0,5	137	15,6	70
2º trimestre	>1/2560	>200	>200	0,8	0,4	0,7	145	14	183
3º trimestre	>1/2560	>240	>320	<0.5	<0.3	1	161	18.8	170

Controles ecográficos seguidos según estudio (tabla completa en anexo 3):

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca (lpm)	Conduccion AV, fetal	Modo M	peso fetal estimado (Gramos)
18	112	36	64	123		1:01	250
19	108	56	64	143		1:01	289
20	112	60	64	139		1:01	389
21	116	52	62	147		1:01	445
22	116	52	62	145		1:01	490
23	116	56	64	147		1:01	617
24	100	56	76	144		1:01	719
25	116	56	68	142		1:01	832

Esta gestación transcurre sin ningún problema fetal ni obstétrico y finaliza en un parto eutócico de una mujer de 2.945 gramos, Apgar 9-10-10, en semana 37+6. No desarrolla ningún brote lúpico durante el puerperio. El recién nacido presenta un brote al alta de lupus neonatal cutáneo. El seguimiento en la consulta de cardiología pediátrica lo realiza de forma correcta y es dado de alta al año de vida.

CASO 3:

Gestante de 32 años de edad, primigesta. Gestación actual gemelar bicorial-biamniótica espontánea. Paciente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico a los 26 años de edad. Presenta a su vez un diagnóstico de glomerulonefritis proliferativa difusa

El primer episodio en consulta de Alto Riesgo Obstétrico se recoge en la semana 7+6 de gestación, donde se verifica la corionicidad de la misma, se realizan las mediciones de las longitudes cráneo-caudales de ambos embriones, se comprueba el latido cardíaco fetal de ambos. El siguiente control en la consulta se realiza en la semana 10+3 de embarazo, donde se recogen datos de un test de O'Sullivan precoz normal, así como un perfil tiroideo normal. La ecografía comprueba la vitalidad fetal de ambos fetos, estudio de ambos fetos y anejos. Se cita a la paciente en consulta de diagnóstico prenatal para realizar la eco de primer trimestre, así como el cribado combinado, con resultado de bajo riesgo en ambos fetos.

Se lleva a cabo un control en la Consulta de Alto Riesgo Obstétrico en semana 16+3 de embarazo donde se comprueba la ausencia de sintomatología o signos sugestivos de enfermedad activa, se actualiza el tratamiento y el control analítico. En la ecografía se determinan los sexos fetales, feto 1 varón y feto 2 mujer. Control placentario y de líquidos amnióticos, estudio ecográfico fetal. Los controles analíticos, respecto a los marcadores de actividad de la enfermedad en cada trimestre son los siguientes:

	ANA	Ac Anti- RO	Ac Anti- La	Anti- DNA- ds	Ac Anti- RNP	Ac Anti- sm	Anti C3	C4	CH50
1º trimestre	>1/1280	>240	1,4	18	<0,3	<0,6	116	31,7	
2º trimestre	1/1280	>240	1,5	8,7	<0,3	<0,6	116	23,2	31
3º trimestre	>1/1280	>240	<0.3	8.7	<0.3	<0.6	134	20	80

En cuanto a los controles ecográficos realizados según el protocolo de estudio (tabla completa en anexo 3):

Feto 1:

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (lpm)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (Gramos)
18	112	36	64	123	1:01	250
19	108	56	64	143	1:01	289
20	112	60	64	139	1:01	389
21	116	52	62	147	1:01	445
22	116	52	62	145	1:01	490
23	116	56	64	147	1:01	617
24	100	56	76	144	1:01	719
25	116	56	68	142	1:01	832

Feto 2:

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (lpm)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (Gramos)
18	104	56	80	148	1:01	270
19	100	48	60	139	1:01	314
20	112	52	60	147	1:01	358
21	108	40	60	143	1:01	432
22	112	52	68	147	1:01	522
23	100	56	64	135	1:01	611
24	116	62	74	146	1:01	695
25	104	64	72	140	1:01	834

Ninguno de los fetos desarrolló un bloqueo cardíaco fetal. La gestación transcurrió sin ninguna complicación materna o fetal. Finalización de la gestación mediante parto eutócico espontáneo en semana 37. Nacimiento de primer feto varón de 2.550 gramos,

Apgar 9-10-10. Segundo gemelo con nacimiento de una mujer de 2.165 gramos, Apgar 9-10-10. Al alta no se reportó ningún brote lúpico materno ni fetal. Seguimiento en la consulta de cardiología pediátrica, dándose de alta a ambos niños a los dos años de vida.

CASO 4:

Paciente de 34 años con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico de un año de evolución. Controlada en la unidad de Reumatología de nuestro centro. Primigesta, gestación única. No presentaba otras enfermedades autoinmunes asociadas. Último episodio de brote lúpico en los siete meses previos a la gestación. No antecedentes quirúrgicos ni familiares de interés. No antecedentes obstétricos de abortos previos. No hábitos tóxicos. El tratamiento seguido por la paciente era hidroxicloroquina a una dosis de 200 mg/día y ácido acetil salicílico 100 mg/día.

Inicio del control gestacional en nuestro centro en semana 18. Se pudieron extraer los resultados analíticos correspondientes al primer trimestre (realizado en las semanas correspondientes al primer trimestre porque la paciente desconocía que estaba gestante) de la historia clínica de la gestante.

Los controles analíticos seguidos en cada trimestre:

	ANA	Ac Anti-RO	Ac Anti-La	Anti-DNA-ds	Ac RNP	Anti-	Ac Anti sm	C3	C4	CH50
1º trimestre	1/640	120,8	150	80	1		1,8	136	30	122
2º trimestre	1/640	120,8	165,5	86,8	1,2		1,8	136	31,3	124
3º trimestre	1/640	190,3	110,5	146,5	1		1,8	133	39,4	119

Controles ecográficos realizados según protocolo de estudio (tabla completa en anexo 3):

Semanas de gestación	Intervalo (ms), en MV-Ao	PR medido (ms)	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (lpm)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (Gramos)
18	107		35	66	139	1:01	290
19	106		30	64	145	1:01	350
20	100		28	64	160	1:01	409
21	108		52	76	146	1:01	421
22	96		32	80	144	1:01	510
23	112		44	68	139	1:01	662
24	116		32	84	150	1:01	716
25	108		44	80	149	1:01	848

La gestación transcurre sin complicaciones maternas o fetales.

Finalización de la gestación mediante cesárea electiva en semana 38 por gestante primípara y presentación podálica. Nacimiento de una mujer de 2.655 gramos, Apgar 9-10-10. Al alta no presenta ningún episodio de brote lúpico materno y ninguna complicación fetal. Seguimiento en la consulta de cardiología pediátrica hasta el año de vida, donde es dada de alta.

CASO 5:

Paciente de 25 años con diagnósticos de lupus eritematoso sistémico y púrpura trombocitopénica autoinmune crónica. Gestación única, primigesta. No antecedentes quirúrgicos previos. No hábitos tóxicos. No antecedentes obstétricos de interés, no abortos previos. Controlada en la unidad de reumatología de un hospital privado. No presentaba historia de actividad de enfermedad lúpica en los seis meses previos al embarazo. El tratamiento seguido por la gestante era hidroxicloroquina a dosis de 200 mg/día y prednisona (inicio de la gestación a dosis de 5 mg/día que se aumenta a dosis de 20 mg/día a partir de la semana 17 por agudización de la púrpura trombocitopénica autoinmune a expensas de una bicitopenia, trombo y leucopenia y a una dosis de 40 mg/día a partir de la semana 30 hasta el término del embarazo). Se inicia al control gestacional en la consulta de Alto Riesgo Obstétrico en semana 12+4 de embarazo. Se realiza cribado combinado de primer trimestre en clínica privada, con resultado de bajo riesgo.

En la semana 17+4 de embarazo acude de nuevo a su cita de control en nuestra consulta donde se actualiza el tratamiento, las analíticas (presenta una Plaquetopenia en ese momento de 26.000 plaquetas) y se indaga sobre los signos y síntomas de actividad de enfermedad lúpica activa.

El control analítico trimestral de marcadores de actividad de LES:

	ANA	Ac Anti-RO	Ac Anti-La	Ac Anti-DNA-ds	Ac Anti-RNP	Ac Anti-sm	C3	C4	CH50
1º trimestre	1/320	>240	0,6	2	1,5	1,8	107,3	20	63
2º trimestre	1/320	>240	0,8	2,7	2,9	1,8	115	33,5	91
3º trimestre	1/320	>240	0,3	1,3	1,1	1,8	101	30,4	99

En cuanto a los controles ecográficos seguidos según nuestro estudio (tabla completa en anexo 3):

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en Ao	ICT (ms) en MV-	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (lpm)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (Gramos)
18	107	60	36	139	1:01	279
19	109	65	36	138	1:01	300
20	108	68	36	139	1:01	390
21	109	70	35	139	1:01	420
22	110	70	35	139	1:01	510
23	115	76	37	142	1:01	614
24	116	76	36	140	1:01	720
25	120	82	34	138	1:01	800

El seguimiento de la gestación revela una estabilidad clínica de enfermedad lúpica y un control de plaquetas en ascenso durante la misma hasta unos niveles en tercer trimestre de 62.000 x10³µl. Finalización de la gestación mediante parto eutócico espontáneo en

semana 36+6 de embarazo. Nacimiento de un varón de 2.395 gramos, Apgar 7-9-10. La paciente no presenta ningún episodio de brote lúpico en el puerperio, así como no se reporta ninguna complicación del recién nacido al alta. Seguimiento en la unidad de cardiología pediátrica hasta la fecha.

4.3. Análisis del número y porcentaje de las variables cualitativas.

En primer lugar se muestran las variables cualitativas incluidas en el estudio.

		n	%
PARIDAD	Primíparas	4	80,0%
	Múltiparas	1	20,0%
Abortos	Ninguno	4	80,0%
	Uno	1	20,0%
GESTACION	Única	4	80,0%
	Múltiple	1	20,0%
Otras enfermedades asociadas	HERNIA DISCAL CERVICAL, HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO NO AUTOINMUNE GESTACIONAL	1	20,0%
	No	3	60,0%
	Purpura trombocitopénica idiopática	1	20,0%
TRATAMIENTO	dolquine 200mg/día	1	20,0%
	dolquine 200mg/día, adiro 100mg/día	2	40,0%
	dolquine 200mg/día, EUTIROX 25	1	20,0%
	dolquine 200mg/día, prednisona	1	20,0%
Intervenciones quirúrgicas	Amigdalectomía	1	20,0%
	Hernia discal cervical	1	20,0%
	No	3	60,0%
ANA 1T	1/160 a 1/640	3	60,0%
	1/641 a 1/1280	1	20,0%

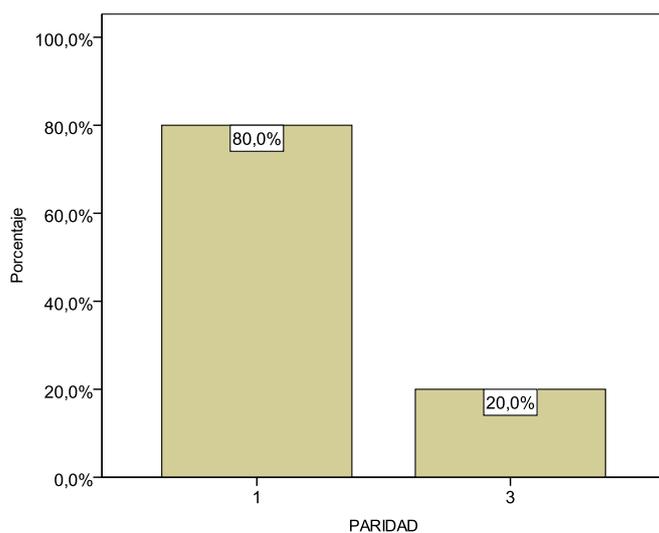
	1/1281 a 1/2560	1	20,0%
ANA 2T	1/160 a 1/640	3	60,0%
	1/641 a 1/1280	1	20,0%
	1/1281 a 1/2560	1	20,0%
ANA 3T	1/160 a 1/640	3	60,0%
	1/641 a 1/1280	1	20,0%
	1/1281 a 1/2560	1	20,0%

Se muestran en la primera columna todas las variables. En la segunda columna se mencionan cómo se ha medido la variable. En la tercera columna se exponen el número de pacientes de cada variable y por último en la cuarta columna se calcula el porcentaje de casos asignado a cada variable.

En esta tabla se muestran los datos referentes a las variables cualitativas estudiadas.

4.3.1. Paridad:

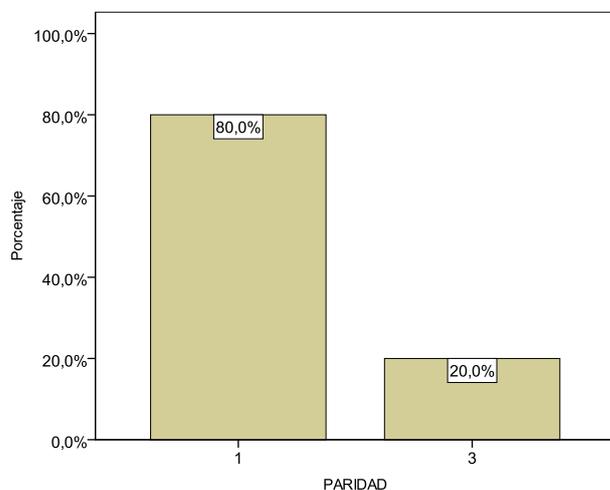
Si estudiamos las diferencias entre las embarazadas en cuanto a la paridad podemos ver cómo en un 80% de las gestantes eran primíparas.



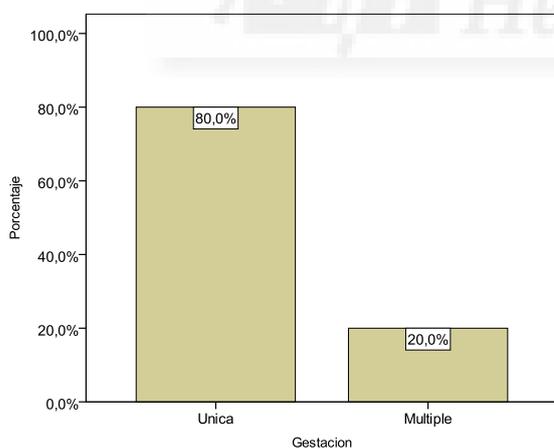
4.3.2. Historia Obstétrica:

Si analizamos los datos atendiendo al número de abortos previos podemos señalar

que en un 80% de nuestras pacientes no tenían historia de abortos previos. El único caso que presentaba el antecedente de un aborto fue un caso de una gestación ectópica tratada con metotrexate.



En la siguiente gráfica podemos observar que la tasa de gestaciones múltiple fue de un 20%, frente a un 80% de gestaciones únicas. En nuestra serie encontramos un caso de una gestación múltiple, concretamente una gestación gemelar bicorial-biamniótica espontánea. En la literatura tampoco se encuentra asociación entre LES y tasa de gestación única o múltiple. Todos nuestros casos fueron gestaciones espontáneas.



4.4. Estadísticos descriptivos para variables cuantitativas. Test no paramétrico de Friedman para evaluar igualdad de valores medios en cada trimestre.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	p-valor
EDAD	5	26,0	35,0	31,0	3,3	-

Ac Anti-RO. 1T	5	120,8	240,0	208,2	51,8	0,223
Ac Anti-RO. 2T	5	120,8	240,0	200,2	48,7	
Ac Anti-RO. 3T	5	190,3	240,0	222,1	24,8	
Ac Anti-LA.1T	5	0,6	200,0	110,4	101,9	0,247
Ac Anti-LA. 2T	5	0,8	200,0	113,6	103,6	
Ac Anti-LA. 3T	5	0,3	320,0	126,2	136,9	
DNA ds. 1T	5	1,3	80,0	22,2	33,0	0,801
DNA ds.2T	5	0,8	86,8	20,3	37,3	
DNA ds.3T	5	0,5	146,5	31,9	64,1	
ANTI RNP. 1T	5	0,3	37,3	8,1	16,3	0,116
ANTI RNP. 2T	5	0,3	2,9	1,1	1,1	
ANTI RNP. 3T	5	0,3	1,1	0,6	0,4	
Ac ANTI Sm.1T	5	0,5	3,5	1,6	1,2	0,607
Ac ANTI Sm.2T	5	0,6	2,0	1,4	0,7	
Ac ANTI Sm.3T	5	0,6	2,8	1,6	0,8	
C3.T1	5	107,3	137,0	121,1	14,5	0,282

C3.T2	5	115,0	145,0	127,6	12,9	
C3.T3	5	101,0	161,0	128,8	23,3	
C4.T1	5	15,6	31,7	23,0	7,3	0,549
C4.T2	5	14,0	33,5	23,8	8,5	
C4.T3	5	18,8	39,4	25,6	9,1	
CH50. T1	5	63,0	122,0	81,2	23,4	0,819
CH50. T2	5	31,0	183,0	97,6	59,1	
CH50. T3	5	73,0	170,0	108,2	38,9	

En la tabla anterior se muestran las variables cuantitativas estudiadas por trimestre. Se basa en el estudio de los parámetros de laboratorio que analizan las variables de actividad de la enfermedad y que se deben de estudiar por trimestre para valorar cuantitativamente (junto con la clínica de la gestante) para valorar el nivel de actividad o riesgo de desarrollar un brote lúpico. Entre los anticuerpos que se relacionan con la actividad de la enfermedad se encuentran: Anticuerpos anti-Sm, niveles de complemento sérico (C3, C4 y CH50) y los anticuerpos Anti-DNA de doble cadena (DNA ds). Así mismo, se estudiaron los niveles de autoanticuerpos anti-Ro y anti-La en cada trimestre del embarazo y los anticuerpos anti-RNP. Como podemos observar, no se evidenciaron diferencias significativas entre los valores para cada trimestre ni entre los valores del caso de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal y el resto de embarazos. Tampoco se observó diferencias entre el caso de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal en segundo trimestre y el resto de casos atendiendo sólo al segundo trimestre de embarazo (momento de mayor riesgo de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal).

4.5. Análisis de las características fetales:

A continuación, comentaremos el estudio de las variables estudiadas en cuanto a las características fetales se refiere.

4.5.1. Número y porcentaje de las variables cualitativas.

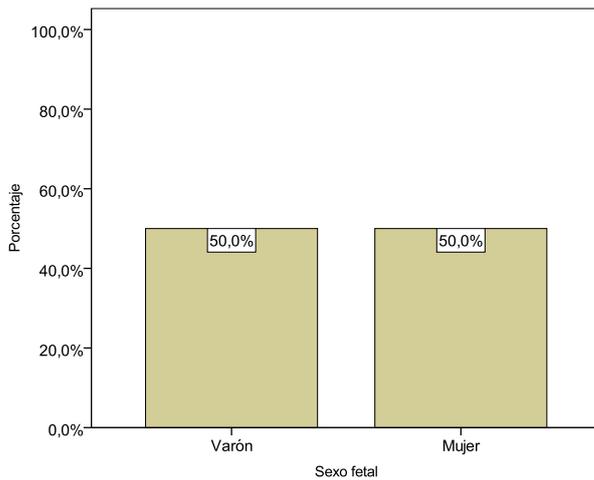
En la tabla se pueden visualizar el estudio de las variables fetales estudiadas y su distribución y el porcentaje de fetos que presentaron cada variable a estudio. Tenemos que tener en cuenta que el número de fetos en nuestro estudio fueron seis porque una de las gestaciones era un embarazo gemelar.

		n	%
SEXO FETAL	Varón	3	50,0
	Mujer	3	50,0
TIPO DE PARTO	Eutócico	4	66,7
	Cesárea	2	33,3
COMPLICACIONES NEONATALES	No	5	83,3
	Si	1	16,7
COMPLICACIONES AL AÑO DE VIDA	No	6	100,0
	Si	0	0,0

4.5.2. Sexo fetal:

En cuanto al estudio de la distribución del sexo fetal podemos observar que un 50% de los fetos eran varones y otro 50% mujeres. El único caso de bloqueo cardiaco fetal fue un caso de un varón.

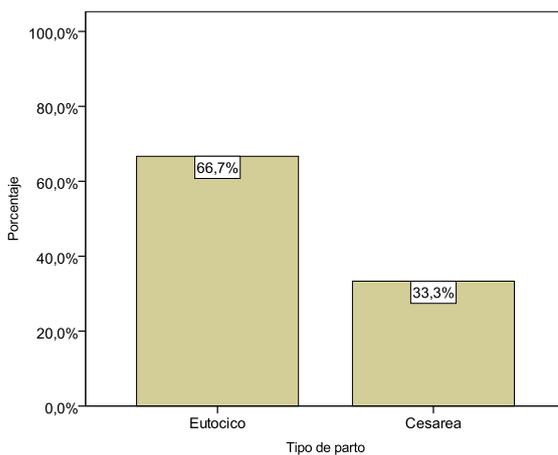
En la gráfica se muestra la distribución en porcentajes del sexo fetal de nuestra muestra de pacientes.



4.5.3. Tipo de parto:

Si analizamos el tipo de parto de cada gestante observamos que un 66.7% de las mismas tuvo un parto eutócico, frente al 33.3% de cesáreas. Las indicaciones de las cesáreas fue un riesgo de pérdida de bienestar materno-fetal por una monitorización patológica con desarrollo de DIPS tipo II en semana 41. Este fue el caso que previamente había sido diagnosticado de bloqueo cardiaco fetal en semana 22 y que se revirtió con tratamiento con corticoides maternos. El segundo caso de cesárea fue en un caso de presentación podálica en semana 38 de embarazo.

En la gráfica se puede comprobar la tasa de cesárea, así como de parto eutócico observada en nuestra muestra de pacientes.

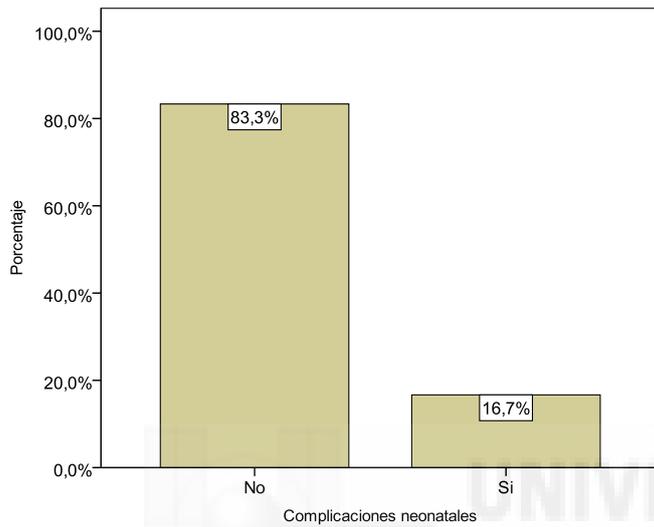


4.5.4. Complicaciones neonatales:

Otra de las variables a estudio fue la tasa de complicaciones neonatales. Observamos que en un 16.7% de casos desarrolló una complicación neonatal. Ésta fue el

desarrollo de un brote de lupus neonatal cutáneo que se resolvió de forma espontánea y no se asoció a ninguna otra complicación. Por tanto, un 83.3% de los casos cursó sin ninguna complicación neonatal.

En la siguiente gráfica se puede comprobar la tasa de complicaciones neonatales de nuestro trabajo.



4.5.5. Complicaciones al año de vida:

En nuestro estudio no se observó ninguna complicación durante el primer año de vida y la mayoría de los pacientes fueron dados de alta de la consulta de cardiología pediátrica al año de vida. El único caso donde se realizó un seguimiento hasta los dos años de vida fue el caso de desarrollo de bloqueo cardiaco en vida fetal.

4.6. Estudio de las variables ecográficas:

A continuación se describen las variables ecográficas medidas en cada uno de los casos por semanas (semanal desde la semana 18 a 25) y cada dos semanas desde la semana 27 hasta la 37 de embarazo.

4.6.1. Estadísticos descriptivos para variables cuantitativas. Test no paramétrico de Friedman para evaluar igualdad de valores medios a lo largo de las semanas. Valores de los parámetros ecográficos.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	p-valor
Semanas de gestación	6	36	41	37,7	1,8	-
Intervalo PR s18	6	104	116	109,0	4,3	0,388
Intervalo PR s19	6	100	116	107,2	5,4	
Intervalo PR s20	6	100	112	107,0	4,7	
Intervalo PR s21	6	92	116	108,2	8,8	
Intervalo PR s22	6	92	196	123,7	36,5	
Intervalo PR s23	6	100	172	121,8	25,3	
Intervalo PR s24	6	100	116	110,3	7,4	
Intervalo PR s25	6	104	132	116,0	9,8	
Intervalo PR s27	6	104	120	114,7	7,0	
Intervalo PR s29	6	112	120	114,3	3,7	
Intervalo PR s31	6	108	120	115,0	4,3	
Intervalo PR s33	6	112	124	116,7	3,9	
Intervalo PR s35	6	104	128	114,7	10,0	
Intervalo PR s37	5	96	120	109,2	8,9	
Contracción isovolumétrica s18	6	35	60	45,8	10,2	0,067
Contracción isovolumétrica s19	6	30	65	47,8	11,9	
Contracción isovolumétrica s20	6	28	68	48,5	14,5	
Contracción isovolumétrica s21	6	36	70	50,3	11,9	
Contracción isovolumétrica s22	6	32	70	49,7	12,4	
Contracción isovolumétrica s23	6	44	76	56,3	10,6	
Contracción	6	32	76	54,3	15,9	

isovolumétrica s24						
Contracción isovolumétrica s25	6	32	82	54,3	17,4	
Contracción isovolumétrica s27	6	36	80	52,0	16,2	
Contracción isovolumétrica s29	6	36	84	61,3	15,7	
Contracción isovolumétrica s31	6	36	76	57,3	15,5	
Contracción isovolumétrica s33	6	37	76	57,5	13,0	
Contracción isovolumétrica s35	6	36	76	58,7	15,1	
Contracción isovolumétrica s37	5	40	88	69,4	18,1	
Válvula mitral s18	6	36	80	59,7	14,8	0,010*
Válvula mitral s19	6	36	72	60,7	12,8	
Válvula mitral s20	6	60	73	65,8	4,4	
Válvula mitral s21	6	60	80	68,7	7,9	
Válvula mitral s22	6	62	84	72,7	8,6	
Válvula mitral s23	6	64	84	71,2	8,6	
Válvula mitral s24	6	74	84	76,7	3,7	
Válvula mitral s25	6	68	80	72,8	4,5	
Válvula mitral s27	6	68	84	72,7	5,9	
Válvula mitral s29	6	52	84	67,2	11,4	
Válvula mitral s31	6	66	88	73,2	8,9	
Válvula mitral s33	6	68	80	72,0	6,2	
Válvula mitral s35	6	66	88	76,3	8,2	
Válvula mitral s37	6	56	80	68,2	8,0	

* Significativo al 95%

4.6.1.1. Intervalo PR:

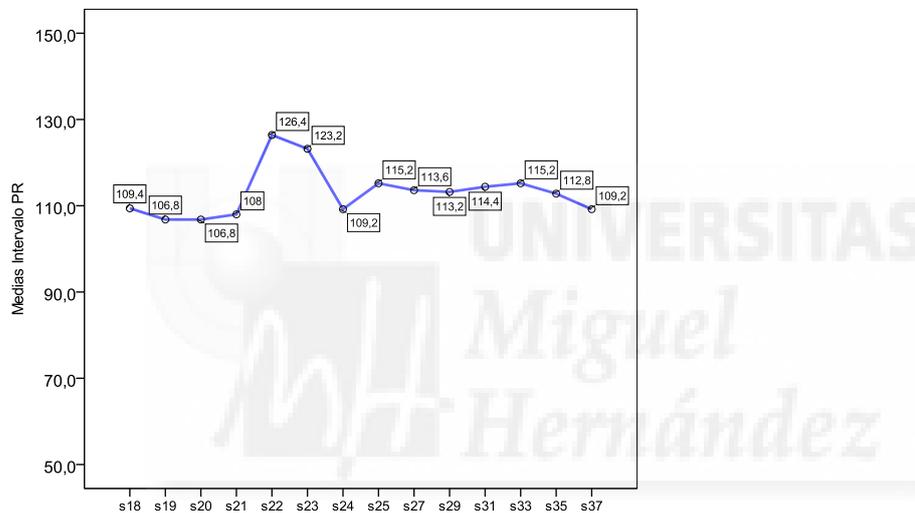
El retraso en el tiempo de conducción auriculoventricular es el marcador más utilizado (Intervalo PR). Existen dos formas de medir el intervalo PR ecográficamente mediante doppler, el método Doppler mitral-aorta y el de la vena cava superior con el flujo aórtico (vena cava superior-aorta).

En nuestro trabajo, el intervalo PR se midió mediante técnica ecográfica Doppler en la válvula mitral-aorta, considerándose diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal un valor del mismo superior a 150 ms. Mediante el estudio de nuestros casos vemos que el caso de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal, mostró un intervalo PR superior a 150 ms en la semana 22, por lo que se inició tratamiento mediante corticoides maternos, revirtiendo el mismo en semana 25 de embarazo. Ningún otro feto a estudio desarrolló un bloqueo cardiaco fetal, y el intervalo PR se mantuvo en torno a los 110 ms. En la tabla siguiente se muestran los valores del intervalo PR medido en MV-Ao del caso del bloqueo cardiaco fetal de I grado. Observamos el alargamiento de dicho intervalo a valores superiores a 150 ms. Así mismo, vemos cómo tras el inicio del tratamiento con corticoides maternos en semana 22, muestran unos valores de intervalo PR dentro de la normalidad.

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao
18	108
19	104
20	106
21	92
22	196
23	172
24	102
25	132
27	120
29	118

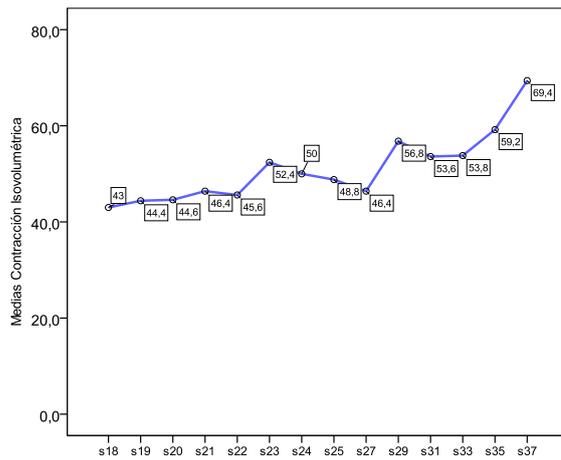
31	108
33	116
35	116
37	96

Tampoco vemos una clara diferencia de los valores del intervalo PR dependiendo de la edad gestacional, como abogan algunos estudios. Esto se puede observar en la siguiente gráfica:



4.6.1.2. Período de contracción isovolumétrica (ICT):

Esta variable a estudio fue medida durante el seguimiento realizado a las gestantes incluidas en nuestro trabajo. Si analizamos los datos vemos que este valor no se mantenía estable a lo largo del embarazo, si no que se producía un leve incremento en su valor a lo largo de la gestación. Esto se puede visualizar en la gráfica donde se muestra la media de los valores de ICT a lo largo de la gestación. En cuanto a los valores medios en nuestro trabajo son de 51.05 ms.

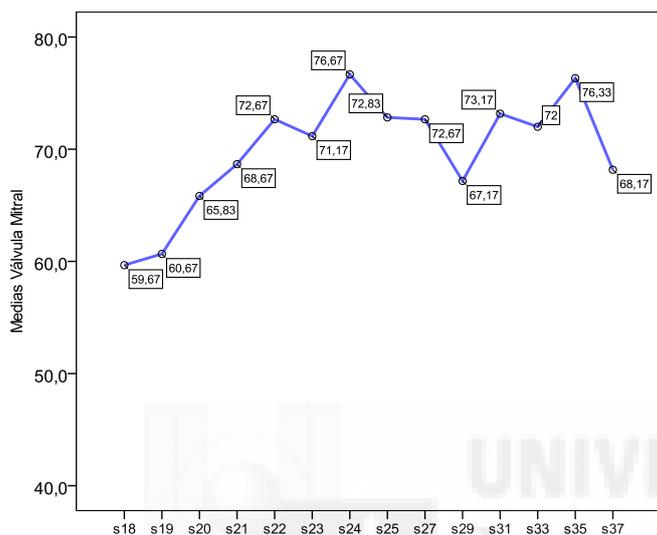


En nuestro estudio, el ICT observado en el caso de bloqueo cardiaco fetal muestra un alargamiento del mismo durante la semana 22 y 23 de embarazo, semanas donde se produjo el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal, continuando con valores estables conforme avanzaba el embarazo.

Semanas de gestación	ICT (milisegundos)
18	44
19	44
20	43
21	36
22	48
23	52
24	40
25	32
27	36
29	36
31	36
33	37
35	36
37	40

4.6.1.3. Medición de la válvula mitral:

Si observamos los valores medios obtenidos en nuestras pacientes vemos que los valores medios de nuestras pacientes muestran concordancia con los mostrados en la tabla superior (valores medios de 69.85 ms).



En nuestro caso de bloqueo cardiaco fetal reportado, vemos que no se observa diferencias en cuanto a su valor en la semana 22 y 23 de embarazo (donde se produce el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal) y el resto de la gestación.

Semanas de gestación	Mv (ms)
18	52
19	72
20	73
21	68
22	84
23	80
24	76
25	69

27	72
29	76
31	80
33	80
35	88
37	64

4.6.1.4. Comparación de los resultados de las variables ecográficas en el caso de bloqueo cardiaco fetal diagnosticado en nuestra serie.

Repasando los resultados de las variables estudiadas en el caso del feto que desarrolló un BAVC y durante las semanas donde se produjo el mismo (semanas 23 y 23 de embarazo), se puede comprobar que la medida del intervalo PR fue, efectivamente, superior a 150 ms, por lo que se pudo realizar el diagnóstico ecográfico. Si estudiamos el valor de la variable ecográfica ICT, vemos que en nuestro caso se observó una prolongación del mismo durante las semanas 22 y 23 de embarazo, donde se produjo el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal de I grado. Sin embargo, no se pudo verificar una prolongación del intervalo medido en la válvula mitral, ya que no se observaba ninguna diferencia respecto a las medidas de dicho marcador entre las semanas 22 y 23 respecto al resto del embarazo.

4.6.1.5. Frecuencia cardiaca fetal:

Los valores obtenidos de la frecuencia cardiaca fetal durante las semanas de estudio podemos observar que todas las frecuencias cardiacas fetales se situaron dentro del rango de normalidad, esto es entre 120 y 160 lpm.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	p-valor
Frecuencia cardiaca fetal s18	6	123	156	141,8	11,2	0,704
Frecuencia cardiaca fetal s19	6	138	155	145,0	6,5	
Frecuencia cardiaca fetal s20	6	139	160	149,5	9,3	

Frecuencia cardiaca fetal s21	6	139	156	146,8	5,8	
Frecuencia cardiaca fetal s22	6	138	153	145,0	5,8	
Frecuencia cardiaca fetal s23	6	135	147	142,0	4,4	
Frecuencia cardiaca fetal s24	6	140	155	146,5	5,3	
Frecuencia cardiaca fetal s25	6	138	153	143,3	6,3	
Frecuencia cardiaca fetal s27	6	134	150	141,0	5,4	
Frecuencia cardiaca fetal s29	6	134	150	142,5	5,7	
Frecuencia cardiaca fetal s31	6	135	152	143,8	6,8	
Frecuencia cardiaca fetal s33	6	140	160	147,5	7,9	
Frecuencia cardiaca fetal s35	6	126	155	143,7	10,4	
Frecuencia cardiaca fetal s37	5	135	150	142,4	6,7	

4.6.1.6. Peso fetal ecográfico.

El estudio del peso fetal ecográfico de los fetos con madres con enfermedad LES y anticuerpos Anti-Ro/SSA y anti-La/SSB revela que el peso medio al nacimiento fue de 2.551,7 gr. Este peso medio no tuvo en cuenta el sexo fetal ni el hecho de contar con una gestación gemelar bicorial-biamniótica.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	p-valor
Peso al nacimiento	6	2165	2945	2551,7	261,5	-

4.6.1.7. Otros hallazgos ecográficos:

Otros hallazgos relacionados con el daño cardíaco fetal asociado a la presencia de autoanticuerpos maternos Anti-Ro son la regurgitación tricuspídea y/o la presencia de ecodensidades auriculares. Si analizamos y revisamos las ecografías de nuestro caso con bloqueo, vemos que no se encuentra ninguno de estos hallazgos durante la gestación.

4.6.1.8. Comparación de nuestra serie con las series de la literatura:

En la tabla siguiente se muestra una comparación de pacientes de cohortes de diferentes países comparándolo con nuestra muestra de pacientes. Como se puede comprobar el número de pacientes con diagnóstico de BAVC de I grado difiere entre las distintas series dependiendo del criterio diagnóstico de BAVC. Si atendemos a nuestra muestra y la comparamos con la de Estados Unidos, que utiliza el mismo criterio diagnóstico, vemos que el porcentaje de casos con BAVC es de un 3% y en nuestra serie es de un 16.6%. En cuanto a la técnica de medición del intervalo PR, vemos que la mayoría de series, a excepción del grupo de Israel, utilizan la ecografía Doppler midiendo el intervalo en la válvula mitral-Aorta. En cuanto al tratamiento utilizado una vez diagnosticado el BAVC, en todas las series se registra el tratamiento con dexametasona a dosis de 4mg/día una vez realizado el diagnóstico intraútero(92).

	Suecia	Estados Unidos	Israel	Estudio
Número de fetos	95	98	70	6
Técnica de medición del intervalo PR	Doppler válvula mitral-Aorta Vena cava superior-Aorta	Doppler válvula mitral-Aorta	Cinetografía fetal	Doppler válvula mitral-Aorta
Definición de BAVC de I grado	≥95% percentil	150 ms	≥2 desviaciones estándar	150 ms
Conducción AV normal	67 (71%)	92 (94%)	64 (91%)	5 (83,3%)
BAVC I grado (número de fetos)	24 (25%)	3 (3%)	6(9%)	1(16.6%)

Inicio del BAVC I grado	Todos <24 semanas	1:20 semanas 1:22 semanas 1:ECG al nacimiento (no diagnóstico intraútero)	3:21 semanas 2:32-33 semanas 1:34 semanas	1:22 semanas
Resultado de tratamiento	24: ritmo sinusal normal(al mes de vida)	2: ritmo sinusal normal	1: ritmo sinusal normal	1:ritmo sinusal normal
BAVC II-III grado (número de fetos)	4 (4%)	3(3%)	0 (0%)	0 (0%)

4.6.1.9. Exposición de datos de las gestantes del grupo control.

De la muestra de 124 pacientes del grupo control, se analizaron por grupo de edad gestacional siguiente: 16 - 18, 20 – 22, 24 - 26 y 31 – 35 semanas. Por tanto, se incluyeron 31 pacientes en cada intervalo de edad gestacional. Se estudiaron datos epidemiológicos de cada gestante y se llevó a cabo el análisis ecográfico similar al realizado en cada una de las gestantes LES anti-Ro positivo.

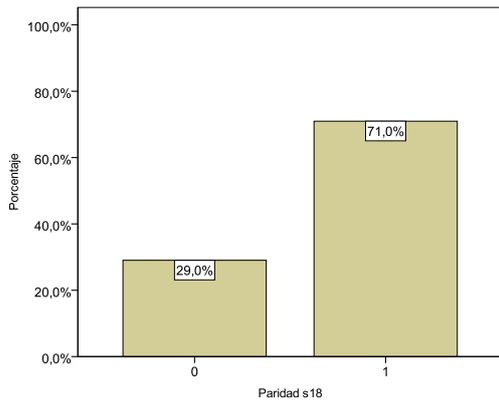
4.6.1.9.1. Análisis de datos epidemiológicos en gestantes del grupo control:

Paridad:

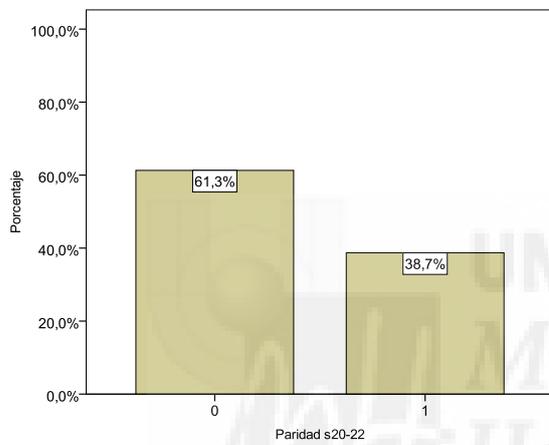
En esta table se exponen los datos referidos a la paridad por intervalo de edad gestacional. Vemos que en el grupo de 16-18 semanas y 33-35 semanas la mayoría de gestantes eran multíparas, mientras que en los grupos de 20-22 y 24-26 semanas predominaban las gestantes primíparas.

		n	%
Semana 16-18	0	9	29,0
	1	22	71,0
Semana 20-22	0	19	61,3
	1	12	38,7
Semana 24-26	0	18	58,1
	1	13	41,9
Semana 33-35	0	15	48,4
	1	16	51,6

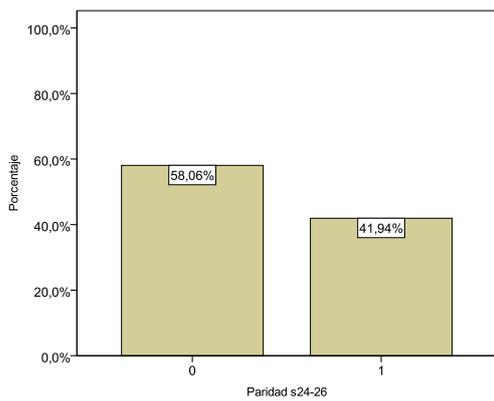
Esto también lo podemos observar mediante gráficas:



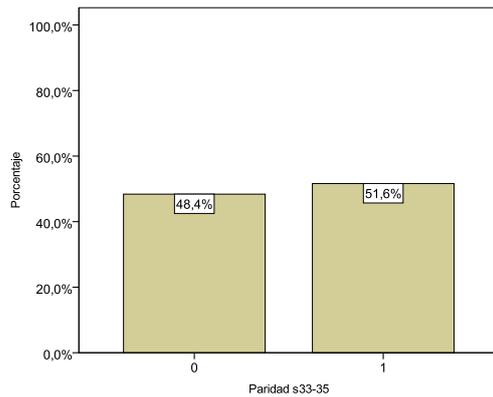
Gráfica donde se muestra la paridad en el grupo de 16-18 semanas.



En el gráfico anterior se expone la paridad en el grupo de 20-22 semanas.



En la representación previa se visualiza la paridad en el grupo de 24-26 semanas.



Por último, se muestra el gráfico correspondiente a la paridad en el grupo de 33-35 semanas.

Edad materna:

Respecto a la edad materna por grupo de edad gestacional vemos:

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	IC95%
Semana 16-18	31	23	42	32,6	4,4	(31,0-34,3)
Semana 20-22	31	18	38	29,5	5,2	(27,6-31,5)
Semana 24-26	31	20	39	30,7	4,4	(29,06-32,4)
Semana 33-35	31	19	41	31,5	4,9	(29,7-33,3)

Podemos observar que la edad gestacional media total de las gestantes incluidas en el grupo control fue de 29-32 años. En el grupo de edad gestacional de 20-22 semanas se recogieron las gestantes más jóvenes, mientras que el grupo de edad gestacional de 16-18 semanas eran gestantes de mayor edad.

4.6.1.9.2. Análisis de datos ecográficos en gestantes del grupo control:

Intervalo PR:

En primer lugar estudiaremos el marcador ecográfico del intervalo PR (medido en ms) en cada intervalo de edad gestacional:

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	IC95%
Semana 16-18	31	80	120	107,8	9,2	(104,4-111,2)
Semana 20-22	31	96	128	109,1	7,8	(106,3-112,0)
Semana 24-26	31	76	120	108,5	10,2	(104,7-112,3)
Semana 33-35	31	80	120	106,8	9,3	(103,4-110,2)

Al estudiar los valores del intervalo PR observamos que la media de tiempo de dicho intervalo se situaría entre 106 y 109 ms (media global de 108,05ms). Todos los valores del intervalo PR estudiados en población control fueron menores a 150 ms, diagnóstico de BAVC.

Intervalo ICT:

En segundo lugar exponemos los datos recogidos de gestantes del grupo control respecto al intervalo de tiempo ICT (medido en ms):

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	IC95%
Semana 16-18	31	36	64	49,4	8,2	(46,4-52,4)
Semana 20-22	31	32	68	50,3	8,6	(47,2-53,6)
Semana 24-26	31	32	68	47,4	9,7	(43,9-51,0)
Semana 33-35	31	32	60	43,8	8,3	(40,8-46,9)

En la tabla se muestra los valores medios correspondientes a los valores del intervalo de tiempo ICT. Podemos deducir que el valor medio del intervalo de tiempo ICT medido en ms es de 47,72 ms. El grupo de edad gestacional que presentó un valor del intervalo PR menor fue el grupo de 33-35 semanas de edad gestacional.

Intervalo de tiempo MV:

El siguiente marcador ecográfico medido fue el intervalo de tiempo MV (medido en ms).

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	IC95%
Semana 16-18	31	40	84	64,5	8,8	(61,2-67,7)
Semana 20-22	31	56	84	68,0	7,4	(65,2-70,7)
Semana 24-26	31	56	88	73,5	8,9	(70,2-76,8)
Semana 33-35	31	56	88	75,3	8,7	(72,1-78,6)

Analizando los datos del marcador de tiempo MV, vemos que el grupo de edad gestacional en el cual se registró un valor de dicho marcador superior fue el de la semana 24-26. El valor medio de este parámetro sería de 70,32 ms.

Frecuencia cardiaca fetal:

Por último se obtuvo los valores de frecuencia cardiaca fetal en lpm en cada grupo de edad gestacional:

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	IC95%
Semana 16-18	31	135	160	147,3	6,8	(144,8-149,8)
Semana 20-22	31	133	160	146,3	6,7	(143,8-148,8)
Semana 24-26	31	123	160	144,8	8,4	(141,7-147,9)
Semana 33-35	31	121	165	141,5	11,0	(137,4-145,6)

Como podemos observar en la tabla, la frecuencia cardiaca media fue de 144,97 lpm. El intervalo de edad gestacional que registro una FCF mayor (147,3 lpm) fue el grupo de 16-18 semanas.





DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

5.1. Población del estudio.

La población del estudio se basa en la recogida de pacientes de nuestra área (Hospital Universitario del Vinalopó) con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y portadoras de autoanticuerpos anti-Ro/La. Conseguimos un total de 5 gestantes, con un número de 6 fetos, ya que una de las gestaciones fue gemelar bicorial-biamniótica espontánea. De los 6 fetos, uno de ellos desarrolló un bloqueo cardiaco fetal intraútero de I grado, que se pudo detectar de forma precoz mediante ecografía doppler en la semana 22 de embarazo. A partir de ese momento se pautó tratamiento materno con dexametasona a una dosis de 4 mg/día, pudiéndose comprobar la reversión del bloqueo cardiaco en la semana 25 de embarazo.

El tamaño de la muestra no es muy amplio, pero hay que tener en cuenta que el periodo de tiempo de recogida de datos de cuatro años. Así como, la enfermedad de lupus eritematoso sistémico y portadoras de anticuerpos anti-Ro positivos sólo se encuentra en un 1-2% de los casos de lupus eritematoso sistémico.

A su vez, se recogieron una muestra de gestantes sanas de 124 del mismo área distribuidas en los siguientes intervalos de edad gestacional: 16 - 18, 20 - 22, 24 - 26 y 31 - 35 semanas. Por tanto, 31 pacientes fueron incluidas en cada grupo de edad gestacional. No se pudo realizar el seguimiento de las mismas gestantes durante los grupos de edad gestacional mencionados por falta de recursos, por tanto se decidió plantear el análisis del grupo control de dicha manera.

5.2. Características maternas.

Las gestantes incluidas en nuestro trabajo presentaban un período libre de enfermedad al inicio de la gestación superior a seis meses, ninguna de ellas poseía enfermedad renal asociada, todas continuaron la misma medicación que utilizaban previamente al embarazo (antipalúdicos) y ninguna desarrolló ningún brote lúpico durante la gestación ni durante el postparto inmediato.

Si estudiamos la media de edad de nuestra cohorte vemos que la media de edad era de 31 años, siendo la paciente en la cual el feto desarrolló un bloqueo cardiaco fetal de I grado intraútero, de edad superior al resto, concretamente 35 años. En la literatura encontramos que existe asociación entre la edad materna (mayor edad materna) y el

desarrollo de bloqueo cardiaco fetal de II-III grado, pero no se pudo evidenciar asociación para el bloqueo de I grado. (52)

Todas las pacientes incluidas en el trabajo eran de raza blanca y de nacionalidad española.

Si estudiamos la paridad de las pacientes podemos ver cómo en un 80% de las gestantes eran primíparas. Una explicación podría ser el hecho de que las pacientes portadoras de LES anti-Ro positivo, durante las visitas preconcepcionales realizadas por parte del servicio de Reumatología u Obstetricia, se les explica el riesgo de desarrollo de bloqueo cardiaco congénito fetal de un 2% en pacientes primíparas(67) multiplicándose por 10 el riesgo si presentan un hijo previo afecto. Además de estas explicaciones, también se les recomienda permanecer un período mínimo libre de actividad de la enfermedad o brote de seis meses. Sólo se reportó un caso de paciente múltipara, cuyas previas gestaciones transcurrieron sin complicaciones.

En cuanto a la historia obstétrica, concretamente al número de abortos previos podemos señalar que en un 80% de nuestras pacientes no tenían historia de abortos previos. En la literatura se estima un riesgo de 16% de abortos previos(21). Los factores de riesgo de pérdida fetal en el primer trimestre incluye la existencia de proteinuria (superior a 500mg/día), presencia de anticuerpos antifosfolípido, trombocitopenia e hipertensión arterial (125). Pacientes con un valor de creatinina sérica superior a 2,8 mg/dl en el momento de la gestación presentan sólo un 20-30% de éxito gestacional (126). Si observamos nuestros casos vemos que ninguno de ellos presentaba antecedentes de nefropatía o proteinuria en el primer trimestre ni presentaban anticuerpos antifosfolípido, hipertensión o trombocitopenia. El único caso que presentaba el antecedente de un aborto fue un caso de una gestación ectópica tratada con metotrexate.

5.3. Características analíticas:

Durante el seguimiento de las gestantes se solicitaron trimestralmente una analítica de control con anticuerpos y marcadores analíticos de actividad de la enfermedad. Ninguno de ellos mostró alteración en su determinación, ya que ninguna de las pacientes desarrolló un brote de actividad de la enfermedad. No se comprobaron diferencias significativas en los valores medios de ninguna variable entre los tres trimestres medidos. Este resultado hay que tomarlo con cautela al disponer solo de 5 casos. Si observamos a la analítica de segundo trimestre de la paciente cuyo feto desarrolló un bloqueo cardiaco fetal

de I grado, vemos que tampoco hay asociación entre la alteración de los niveles de anticuerpos, y el resto de variables estudiadas respecto al resto de embarazos que cursó sin ninguna complicación materna ni fetal. En la bibliografía revisada tampoco se menciona ninguna relación entre los valores de los marcadores analíticos de actividad de enfermedad lúpica y el desarrollo de bloqueo cardiaco fetal.

Como se explicó en el capítulo de material y métodos, los anticuerpos antinucleares se utilizan para el diagnóstico de LES, ya que es la prueba diagnóstica más sensible para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Una prueba de ANA positiva por sí sola nunca es suficiente para realizar el diagnóstico, por tanto, la prueba tiene baja especificidad para el diagnóstico de LES, pero su valor aumenta a medida que un paciente cumple con otros criterios clínicos. Los títulos de ANA pueden aumentar y disminuir en el transcurso de la enfermedad, sin embargo, estas fluctuaciones no se correlacionan necesariamente con la actividad de la enfermedad. Los anticuerpos anti-RNP no son específicos de lupus, se pueden encontrar en otras condiciones reumáticas y las fluctuaciones de sus valores no se relacionan con la actividad de la enfermedad. El nivel de anticuerpos anti-Ro y Anti-La tampoco se relacionan con el grado de actividad de la enfermedad, pero nos indican que esas pacientes presentan un riesgo aproximadamente de un 2% de desarrollar un bloqueo cardiaco fetal intraútero. Dentro de los dos tipos de anticuerpos Anti-Ro detectable (Ro52kDa y Ro60kDa), los anticuerpos anti-Ro52 transferidos inician el insulto cardiaco en el lupus eritematoso neonatal mediante la unión a los cardiomiocitos fetales y la inducción de apoptosis por la desregulación del calcio y la sobrecarga de calcio posterior. En los cardiomiocitos apoptóticos, los anticuerpos pueden unirse a la proteína La expuesta en la superficie de las células apoptóticas, contribuyendo a generar un medio proinflamatorio y la activación de macrófagos infiltrantes para secretar citocinas proinflamatorias y profibróticas, entre las que se incluyen el TGFb (factor de crecimiento transformante B). Esta respuesta inflamatoria podría ser lo suficientemente vigorosa para progresar a fibrosis y producir la calcificación de tejidos en los fetos genéticamente susceptibles(67). La mayoría de los estudios recientes confirman las investigaciones de estudios previos y sugieren que el riesgo de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal es mayor en mujeres en las que la actividad anti-Ro está dirigida al componente de 52 kDa del antígeno en lugar de al componente de 60 kDa, especialmente en aquellas mujeres en las que la respuesta de anticuerpos está dirigida a los aminoácidos 200-239 (p200) de la proteína de 52 kDa. Esto se comprobó en un estudio en el cual las madres con niveles de anti-p200 mayores tuvieron fetos con intervalos de tiempo atrioventricular alargado(127)(69)(54). En nuestro análisis de

anticuerpos Anti-Ro, no se pudo verificar el tipo de anticuerpo que poseía cada paciente (tipo 52 o 60 kDa), así como la presencia o ausencia de la fracción de la proteína p-200.

Respecto al título de Anti-Ro y el desarrollo de bloqueo cardiaco fetal, en nuestro trabajo también se puede observar que no había ninguna relación entre el título de anti-Ro a títulos altos y el desarrollo de BAVC.

5.4. Características fetales:

La distribución del sexo fetal observamos que un 50% de los fetos eran varones y otro 50% mujeres. El único caso de bloqueo cardiaco fetal fue un caso de un varón. El único estudio que hace referencia a la relación entre el bloqueo cardiaco fetal y el sexo del mismo es el de *Skog et al.*, donde exponen que no encuentran diferencias significativas entre el sexo fetal y el desarrollo de bloqueo cardiaco fetal. Por lo tanto, no lo consideran un factor predictor de desarrollo del mismo. Si estudiamos el caso del feto que desarrolló un bloqueo cardiaco fetal, vemos que se trataba de un feto varón.

Si analizamos el tipo de parto de cada gestante vemos que un 66.7% de las mismas tuvo un parto eutócico, frente al 33.3% de cesáreas. Las indicaciones de las cesáreas fue un riesgo de pérdida de bienestar materno-fetal por una monitorización patológica con desarrollo de DIPS tipo II en semana 41. El segundo caso de cesárea fue en una paciente con feto en presentación podálica, realizada en la semana 38 de embarazo. En la literatura encontramos un estudio donde hace referencia a la tasa de cesárea, indicando que en un 68.6% de los casos con diagnóstico de LES materno, sin hacer referencia a la tasa de cesárea de casos de bloqueo cardiaco fetal(128). Debido al número limitado de casos de nuestro trabajo no podemos establecer conclusiones respecto al tipo de parto pero si analizamos la bibliografía podemos decir que en nuestra serie no hubo una tasa elevada de cesárea, quizá por encontrar sólo un caso de bloqueo cardiaco fetal de I grado, transcurriendo el resto de embarazos de forma normoevolutiva.

5.5. Variables ecográficas.

En primer lugar analizaremos el valor de la variable ecográfica que mide el intervalo de tiempo PR. En nuestro trabajo utilizamos como medida de referencia para el diagnóstico ecográfico de BAVC fetal de 150 ms. Este valor fue propuesto por el grupo de estudio PRIDE, donde expone que la prolongación del intervalo PR representa una variante de la

normalidad, si bien sí que puede mantenerse después del nacimiento o avance hacia un bloqueo cardiaco de mayor grado. En nuestro trabajo, el único caso de bloqueo cardiaco fetal presentó unos valores del intervalo PR en semana 22 superior a 150 ms, por lo que se pudo realizar el diagnóstico, así como el tratamiento de forma precoz. Si analizamos los valores del intervalo PR del resto de fetos, observamos que alguno de ellos superaba el valor de 120 ms, con el que se diagnosticaba un bloqueo cardiaco fetal por similitud al diagnóstico neonatal. Sin embargo, nosotros continuamos la observación ecográfica y pudimos verificar la ausencia de desarrollo de bloqueo cardíaco fetal con esos valores.

El retraso en el tiempo de conducción auriculoventricular es el marcador más utilizado (Intervalo PR)(58). Existen dos formas de medir el intervalo PR ecográficamente mediante doppler, el método Doppler mitral-aorta y el de la vena cava superior con el flujo aórtico (vena cava superior-aorta). En el estudio de *Phoon et al*, donde hace una revisión de las técnicas de medición del intervalo PR (estudio doppler fetal de la válvula mitral-aorta y vena cava superior-aorta, y mediante cinetocardiograma fetal) llega a la conclusión de que no está clara qué técnica es superior para la medición de dicho intervalo(92). En el estudio de *Bergman et al*, se concluye que como las medidas de la válvula mitral-Aorta y válvula mitral utilizan el mismo punto de partida, un acortamiento artefactual también podría afectar a los intervalos de tiempo de la válvula mitral-Aorta, lo que podría explicar por qué la técnica de la vena cava superior-Aorta tendería a ser mejor que la medida en la Válvula mitral-Aorta en casos de prolongación del tiempo de AV. Este trabajo además demuestra que tanto las técnicas de medición en la Válvula mitral-Aorta y vena cava superior-Aorta pueden identificar casi todos los fetos con riesgo de bloqueo cardiaco de primer grado en el nacimiento, con una razonablemente alta LR + y excelente valor predictivo negativo, pero a costa de un menor valor predictivo positivo, del 50%. El método de la medición de la válvula mitral es menos adecuado para este propósito(86).

Conocemos la eficacia de la terapia en casos de bloqueo cardiaco fetal de I-II grado, por lo tanto, para el seguimiento y diagnóstico precoz del bloqueo cardiaco medimos el intervalo PR, así como el estudio de otros marcadores ecográficos como la medida de ICT y de la válvula mitral y valoramos la estructura y función cardiaca (especialmente la evaluación de fibroelastosis endomiocárdica), insuficiencia tricuspídea y ecodensidad auricular. El seguimiento ecográfico se realiza de forma estrecha durante la semanas donde se produce el mayor riesgo de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal (semanas 18 a 25 de embarazo) y posteriormente se realiza un control cada dos semanas hasta el término de la

gestación. En nuestro trabajo, no encontramos una alteración de los marcadores ecográficos (ICT y válvula mitral) que nos ayudaran a la identificación precoz del bloqueo cardiaco fetal.

Todas las técnicas actuales para medir intervalos PR fetal PR (Doppler de la válvula mitral-Aorta, vena cava superior-Aorta, Doppler tisular y posiblemente la magnetocardiografía fetal o electrocardiografía fetal, son capaces de medir el mismo parámetro con la misma fiabilidad. En vista de las revisiones estudiadas, así como los recursos de los que disponemos, en nuestro seguimiento de estas pacientes obtamos por un control mediante técnica Doppler ecográfica de la válvula mitral-Aorta para la medición del intervalo PR.

Por tanto, y teniendo en cuenta las limitaciones en cuanto al número de pacientes, podemos decir que la medida de PR de 150 ms sí se ajusta a los nuevos estudios encontrados en la literatura. Y que la medida del intervalo PR en la válvula mitral-Aorta es un buen marcador, y actualmente de elección, para el control y diagnóstico de esta patología. Esto se puede comprobar también si analizamos los valores medios de este marcador en el grupo control, donde observamos que el valor medio del intervalo PR fue de 108,05ms, no detectando ningún caso de prolongación de este marcador. Como señalan los estudios revisados, son necesarias más revisiones con mayor número de casos que avalen los nuevos marcadores ecográficos como buenos predictores de desarrollo de bloqueo cardiaco fetal.

La siguiente variable ecográfica a estudio fue el período de contracción isovolumétrica (ICT). Este marcador ha demostrado ser un importante contribuyente a la prolongación de los intervalos de tiempo AV, lo que sugiere una disminución del rendimiento mecánico en el corazón del feto(86).

Los valores de ICT de referencia obtenidos en el estudio de *Bergman et al*, fue de $(31 \pm 4,5 \text{ ms})$, que fueron similares a los datos de los recién nacidos $(35 \pm 6.0\text{ms})$, lo que apoya que el ICT se mantiene constante durante la gestación(83). Uno de los aspectos a tener en cuenta a la hora de analizar los resultados obtenidos en este grupo es el hecho de que los valores medios establecidos por este grupo pertenecían a 62 gestantes portadoras de Anti-Ro 52 en riesgo de BAVC. Si analizamos los datos obtenidos de las mediciones realizadas de nuestros casos no podemos sacar la conclusión de que los valores se mantienen estables durante la gestación, ya que observamos un leve incremento de su

valor conforme avanza la edad gestacional. Si echamos un vistazo a los valores medios de esta variable en nuestro trabajo vemos que son un poco más elevados que los valores de referencia del estudio de *Bergman et al.* Nuestros datos hay que tomarlos con cautela debido al número escaso de pacientes. Si estudiamos los valores obtenidos en el caso del feto que desarrolló el BAV de I grado, podemos interpretar que sí se produjo un incremento de dicho valor en las semanas 22 y 23 de embarazo, coincidiendo con las semanas donde se diagnosticó el BAV y manteniéndose estables a lo largo de la gestación. Los valores medios de ICT observados en nuestro caso sí se relacionan con los valores medios expuestos en artículos revisados, especialmente en el de *Bergman et al.* (valores medios de ICT de $35 \pm 6.0 \text{ms}$)(79). Del mismo modo, estos datos hay que analizarlos cuidadosamente porque la muestra recogida para calcular este valor medio de dicho marcador fue tomada en 22 recién nacidos.

Por último, estudiaremos la variable de la medida de la válvula mitral (MV). Mediante técnica ecográfica Doppler se puede mostrar el llenado diastólico a través de la válvula mitral (MV) y la eyección ventricular izquierda sistólica se puede medir en un plano de cinco cámaras cardíaco fetal. Los datos obtenidos tras el cálculo de este valor en las gestantes incluidas en el trabajo muestran que su valor de 69.85 ms y, en este caso, los valores sí que permanecían estables durante la gestación. En la bibliografía revisada, concretamente en el artículo de *Bergman et al.*(83), el valor dentro del rango de la normalidad sería de 90 ± 4.2 ms. Si analizamos en detalle el valor de la variable MV en el caso del feto que desarrolló el BAV, vemos que no se produce un alargamiento del valor de MV en las semanas donde se produjo el BAV. Nuestros resultados se asemejan a las conclusiones encontradas en la bibliografía, donde se argumenta que el valor de la variable MV es la menos adecuada para diagnosticar un BAVC(86). De todos modos, nuestros datos debemos de analizarlos con cautela por la limitación de pacientes, tanto de la muestra de nuestro trabajo como de los casos aportados en la literatura.

Si hacemos un repaso a las medidas de las variables ecográficas encontradas en nuestro caso de bloqueo cardíaco, específicamente, durante las semanas 22 y 23 de la gestación (período de diagnóstico intraútero ecográfico) con el resto de semanas y con las tablas de normalidad. En nuestro centro, este período PR se midió en la válvula mitral-Aorta, y se comprobó una medida del intervalo PR superior a 150 ms, por lo tanto se pudo realizar el diagnóstico. Para apoyar el mismo, se obtuvo mediante Modo-M ecográfico, un

trazado para comprobar el tipo de conducción auriculoventricular para diagnosticar con mayor precisión el tipo de bloqueo cardiaco.

Si estudiamos el ICT como marcador ecográfico de ayuda al diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal, vemos que en nuestro caso se observó una prolongación del mismo durante las semanas 22 y 23 de embarazo, donde se produjo el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal de I grado. Sin embargo, no se pudo verificar una prolongación del intervalo medido en la válvula mitral, ya que no se observaba ninguna diferencia respecto a las medidas de dicho marcador entre las semanas 22 y 23 respecto al resto del embarazo.

Por lo tanto, en nuestro trabajo sí se puede comprobar una relación entre los datos obtenidos de la bibliografía y el caso del feto de desarrollo de BAVC en cuanto al valor del intervalo PR (medido en MV-Ao) y el ICT. No se pudo comprobar ninguna relación para la variable MV.

Es interesante echar un vistazo a los pesos fetales al término de la gestación. Según nuestra experiencia, así como los hallazgos de la literatura revisada, vemos que el peso al nacimiento cumple con lo esperado para los fetos de madres con lupus eritematoso sistémico, donde es más frecuente encontrar fetos con restricciones del crecimiento su frecuencia varía entre 10-30%(129), así como fetos pequeños para la edad gestacional(2). En el trabajo de *Skog et al*, observan que los fetos con bloqueo cardiaco fetal de I grado no mostraban diferencias significativas en el índice de masa corporal comparado con otros fetos que no desarrollaban bloqueo cardiaco. En cambio, si encontraron que los fetos con bloqueo cardiaco de II-III grado si presentaban un peso menor, así como menor longitud y circunferencia más pequeña que aquellos fetos sin bloqueo cardiaco(52).

Si calculamos los percentiles medios en semana 37 ecográficos de nuestros fetos, observamos que se sitúa en un percentil 25 de media. Pero hay que tener en cuenta que el caso del feto que desarrolló un BAVC de I grado, nació en la semana 41, por lo tanto, si analizamos los datos excluyendo este feto, el resto de los casos tuvo un parto en semana 37-38, se obtiene un peso fetal estimado medio de 2.542 gramos. Este peso corresponde con un percentil 19 para la semana 37 y un percentil 8 para la semana 38. Hay que tener en cuenta que este peso medio no tuvo en cuenta el sexo fetal y el hecho de haber un embarazo gemelar.

Si estudiamos en detalle nuestro caso de bloqueo cardiaco fetal, vemos que al nacimiento se sitúa en menos de un percentil 3, esto no lo debemos de atribuir completamente al hecho de desarrollar el bloqueo, ya que como factor confusor tenemos el tratamiento materno con corticoides, que conocemos que puede provocar retraso del crecimiento fetal.

5.6. Resultados de las variables ecográficas del grupo control:

A las pacientes incluidas en el grupo control se les realizó un estudio ecocardiográfico funcional similar al realizado en las pacientes con LES portadoras de anticuerpos Anti-Ro. Si analizamos los datos obtenidos respecto a la frecuencia cardiaca fetal, vemos que se sitúa en un valor entre 141,5-147,3 lpm, con una media de 144,97 lpm. Por tanto, dentro del rango de normalidad fetal.

En segundo lugar analizaremos los datos respecto al marcador ecográficos PR. Los datos registrados, tanto por grupo de edad gestacional como totales, vemos que se sitúan dentro de los valores normales para este intervalo (<150 ms). No habiéndose reportado ningún caso de BAVC en ningún feto del grupo control. Los valores obtenidos se situaban entre 106-109 ms.

El siguiente valor a estudio fue el intervalo de tiempo ICT. En nuestro trabajo este marcador fue medido directamente en la onda de velocidad de flujo doppler y no por sustracción de los valores entre Mv-Ao y MV. Si estudiamos los valores obtenidos en el grupo control, podemos comprobar que el valor medio fue de 47,72 ms, situándose los valores obtenidos entre 43,8 y 50,3 ms. Al compararlos con los datos estudiados de la literatura vemos que los valores de normalidad $\leq 95\%$ se situaban en $33 \pm 5,1$ ms. Por tanto, vemos que difieren en cuanto al valor de normalidad reportado en la bibliografía en el artículo de *Bergman et al (83)*, obteniendo en nuestro grupo control un valor de ICT superior. Nuestra muestra de casos controles fue de 124 pacientes y 5 pacientes en el grupo de casos clínicos, frente a los 62 pacientes portadoras de Anti-Ro 52 positivo en riesgo de desarrollo de BAVC en el artículo de *Bergman et al(83)*, y los 22 pacientes recién nacidos del grupo control del segundo artículo de *Bergman et al(79)*.

Por último, estudiaremos los valores obtenidos para el marcador ecográfico MV. Los valores registrados en nuestro grupo control se sitúan entre 64,5 y 75,3 ms. Con un valor medio de 70,32 ms. Si comparamos nuestros datos con los registrados en el estudio

de *Bergman et al*, nos damos cuenta que también difiere con nuestros datos. El valor $\leq 95\%$ para el intervalo de tiempo MV se sitúa en $92 \pm 3,4$ ms. Del mismo modo, los datos de los valores medios encontrados en la bibliografía corresponden a una muestra de casos controles de 106 pacientes y 22 recién nacidos, por lo que deben ser analizados con prudencia. Otro dato a destacar es el hecho de que los valores de dicho intervalo aumentan conforme lo hace la edad gestacional. Este dato no ha sido analizado en la bibliografía estudiada.

Todo esto se puede observar en la siguiente tabla donde se exponen los datos hallados en la bibliografía revisada. Se muestran los marcadores analizados en cada uno de ellos, sus valores medios, así como el número de casos y controles utilizados(98).

Artículo	Marcador	Casos	Controles	ICT	MV	PR (Mv-Ao)
Bergman Wahre-Herlenius(86)	MV, PR	73 pacientes anti-Ro/SSA	102 gestantes sanas		$91 \pm 3,6$ ms	100 (81-117) ms
Wojakowski (90)	PR		336 gestantes sanas			$122,4 \pm 10,3$ ms
Bergman, Jacobsson(79)	MV, PR, ICT		22 recién nacidos	$35 \pm 6,0$ ms	$92 \pm 9,4$ ms	$95 \pm 13,2$ ms
Bergman, Eliasson(83)	MV, PR, ICT	62 Anti-Ro 52 (15 Sme Sjögren, 31 LES, 7 artritis reumatoide, 7 sme autoinmune indiferenciado)	106 gestantes sanas	$33 \pm 6,4$ ms (< 95%)	$90 \pm 4,2$ ms (< 95%)	$122 \pm 6,4$ ms (< 95%)

Del mismo modo, se exponen los datos obtenidos en nuestro trabajo , tanto del grupo de casos como del grupo control.

Marcadores	Casos	Controles	ICT	MV	PR (Mv-Ao)
MV, PR, ICT	5 gestantes Anti-Ro/SSA	124 gestantes	51.05 ms (casos)	69.85 ms (casos)	110 ms (casos)

		sanas	47,72 ms (control)	70,32 ms (control)	108,05ms (control)
--	--	-------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Si comparamos los resultados ecográficos de ambos grupos, podemos percibir cómo los datos correspondientes a las tres variables ecográficas son equipables. Si a la vez estudiamos si existen diferencias entre ambos grupos pero extrayendo el caso de BAVC de I grado, vemos como los valores medios del grupo de casos serían para MV: 68,81 ms, para ICT: 51,12 ms y para el intervalo PR: 112 ms. Por tanto, podemos decir que son similares al grupo control y al grupo de casos total.

5.7. Tratamiento materno tras el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal.

El tratamiento materno propuesto para evitar la progresión del bloqueo cardiaco fetal a mayor grado es el uso de corticoides maternos. El tratamiento se debe de considerar una vez se ha establecido el bloqueo cardiaco fetal de I-II grado, y no el de III grado o completo por la ausencia de regresión del mismo una vez establecido. Actualmente no existe indicación de tratamiento profiláctico materno con corticoides, inmunoglobulinas o plasmaféresis.

El tratamiento más estudiado una vez detectado el bloqueo cardiaco es el uso de corticoides fluorados maternos (dexametasona, betametasona). El rol del tratamiento con dexametasona en la prevención del desarrollo del BAVC no está claro debido a que la población a la que va dirigido es limitada. Estos corticoides cruzan la barrera placentaria, por tanto es útil en casos de bloqueo cardiaco incompleto o cambios hidrópicos.

Actualmente no está establecido el uso de esta terapia como prevención en casos de antecedente de hijo previo con bloqueo cardiaco fetal. Debido a los posibles efectos secundarios de esta medicación (aborto espontáneo, feto muerto, restricción del crecimiento intrauterino severa e insuficiencia o hipoplasia adrenal) se utilizará en casos de bloqueo cardiaco fetal incompleto (grado I-II) a dosis de 4 mg/día y durante un periodo de tiempo limitado. El motivo de utilizar esteroides para el tratamiento del BAVC se basa en la suposición de que la etiología de la enfermedad de conducción es una miocarditis inflamatoria y que la administración de esteroides al feto a través de la madre puede ayudar a moderar el daño en el tejido fetal inmune.

El caso reportado de bloqueo cardiaco fetal intraútero de I grado fue tratado mediante dexametasona materna a una dosis de 4 mg/día. De inicio tras el diagnóstico

ecográfico de BAVC en la semana 22 de embarazo. Los controles posteriores evidenciaron una reversión del mismo, con una conducción AV dentro del rango de la normalidad. El peso de este feto al nacimiento mostró un percentil 3, podría ser por el efecto de la corticoterapia materna.

Todas las gestantes incluidas continuaron el tratamiento con hidroxiclороquina. Existe un nuevo estudio prospectivo puesto en marcha es el denominado PATCH (Preventive Approach to Congenital Heart Block with hydroxychloroquine). Este estudio es un ensayo abierto en el que se están reclutando casos con la finalidad de demostrar la utilidad en la prevención del bloqueo cardíaco fetal congénito mediante hidroxiclороquina en mujeres de alto riesgo de desarrollo de bloqueo al tener un niño previo afecto. Si estudiamos nuestra serie de casos observamos que sólo un caso con este tipo de terapia desarrolló un BAVC de I grado. No se puede llegar a una conclusión debido al número limitado de casos pero a la vista de los nuevos artículos revisados parece que podría tener un papel protector.

Si analizamos la secuencia de progresión de la enfermedad, en nuestro caso debutó como un bloqueo cardíaco de primer grado que pudo revertirse gracias al tratamiento con corticoides maternos. Conocemos que la base de la enfermedad está mediada por anticuerpos que afecta al sistema de conducción fetal y ésta puede progresar muy rápidamente, por lo que es posible que este rápido deterioro se oponga a la identificación de la progresión en algunos fetos. Como alternativa, el bloqueo AV de primer grado puede no ser un precursor necesario para el bloqueo AV de tercer grado o miocardiopatía. En la actualidad, no tenemos ni un enfoque profiláctico probado ni tratamiento para cualquier nivel de la anomalía conductora. Sin embargo, si existe evidencia que sugiere que el bloqueo AV de tercer grado o completo progresa a través de las etapas de bloqueo AV incompleto, así como tenemos datos que sugieren que el bloqueo AV de alto grado (segundo grado o incluso de tercer grado) puede regresar a grados menores o incluso normales, al menos transitoriamente.

5.8. Valoración neonatal.

El desarrollo de un brote lúpico cutáneo está relacionado con el paso transplacentario de anticuerpos. Por este motivo, normalmente muestran una mejoría de la sintomatología hacia el octavo mes de vida, momento en el que desaparecen los anticuerpos maternos del niño(39). Esta erupción forma parte del llamado lupus neonatal,

que es una enfermedad autoinmune pasivamente adquirida que afecta al feto, y es causada por el paso transplacentario de anticuerpos maternos (anti-Ro, anti-La o anti-RNP). El lupus eritematoso neonatal afecta a 1/12.000-20.000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas y/o cardíacas, con ocasional asociación de alteraciones hepáticas, hematológicas o neurológicas. El 50% de los afectados presenta manifestaciones cutáneas, generalmente con lesiones eritematosas anulares descamativas. Otras formas son el eritema periocular y la dermatitis seborreica-like. De predominio en el sexo femenino. Estas alteraciones se resuelven espontáneamente en 15-17 semanas de vida(130). En nuestra serie de casos sólo encontramos un caso que desarrolló un brote de lupus neonatal cutáneo que se resolvió sin incidencias y se trataba, efectivamente, de una mujer.

Si analizamos en detalle el parámetro de complicaciones neonatales, vemos que las madres suelen estar asintomáticas, por lo tanto, no hay una relación directa entre la actividad lúpica materna y el desarrollo de lupus neonatal. Esto se puede comprobar en nuestra serie, ya que todas las madres se encontraban asintomáticas, y en cambio uno de los fetos desarrolló un bloqueo cardíaco fetal de I grado y otro desarrolló un lupus neonatal cutáneo. La presencia de autoanticuerpos es necesaria pero no suficiente para su desarrollo, por lo que se supone que existen factores desconocidos que hacen a algunos niños susceptibles ante la presencia de autoanticuerpos maternos(130).

El estudio de los casos de los recién nacidos nos evidencian la ausencia de complicaciones neonatales o al año de vida. El único caso que precisó de un control en la consulta de cardiología pediátrica fue el caso diagnosticado de bloqueo cardíaco fetal intraútero, cuyos controles tampoco mostraron ningún tipo de desarrollo de patología cardíaca o lupus neonatal.

5.9.Limitaciones del estudio:

El trabajo realizado presenta una serie de limitaciones, siendo la más importante de ellas la muestra de pacientes incluida en el estudio. Ello se debe a la limitación en el tiempo de estudio, así como de tratarse de una enfermedad (LES y portadoras de anticuerpos anti-Ro/La positivos) que afecta a un 2-3% de las gestantes. Dichas gestantes conocen previamente al embarazo la posibilidad de desarrollo de bloqueo cardíaco fetal en su descendencia de entre 1-3%, hecho que les limita la decisión de gestación. Otra de las limitaciones a tener en cuenta es el hecho de la recomendación a la gestante de

permanecer al menos seis meses previos a la gestación sin desarrollo de un brote lúpico, así como de un control clínico y analítico adecuado con la medicación correcta. Por último, debemos de mencionar el hecho de realizar la recogida de muestra de pacientes en un hospital que cuenta con una media de 1.500 partos al año y actualmente no contar con servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Por todas estas razones, los resultados del estudio deberían tomarse con cautela a la hora de su extrapolación en el diagnóstico precoz de BAVC fetal.





CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

- Es importante realizar una correcta guía de manejo de estas pacientes con enfermedad de lupus eritematoso sistémico portadoras de autoanticuerpos Anti-Ro/La.
- La puesta en marcha de una correcta secuencia ecográfica y analítica protocolizada enfocada al diagnóstico precoz de un bloqueo cardiaco fetal en estadio precoz (grado II-II), que sabemos que podría ser subsidiario de tratamiento para frenar e incluso conseguir la reversión del mismo.
- El análisis y estudio del intervalo de tiempo AV o intervalo PR mecánico (medido en válvula mitral-aorta o Doppler de la vena cava superior-aorta) se realiza mediante ecografía doppler y es el marcador de elección para el diagnóstico precoz de bloqueo cardiaco fetal ya que se correlaciona de mejor manera con el intervalo PR del ECG neonatal.
- Según nuestros datos obtenidos respecto a los valores del intervalo PR para el diagnóstico de bloqueo cardiaco fetal (superior a 150 ms) podemos decir que cumple el nuevo criterio propuesto por el estudio PRIDE para realizar dicho diagnóstico. Dicho valor también se cumple en las pacientes control.
- El alargamiento del intervalo ecográfico ICT si muestra relación con el desarrollo de bloqueo cardiaco fetal, aunque los valores de normalidad en el resto de fetos no pudieron corroborarse en nuestra serie. Por tanto, podríamos concluir que no se encontraron diferencias significativas en la medición de los nuevos marcadores ecográficos (ICT, válvula mitral) entre el caso de bloqueo cardiaco fetal y el resto, atendiendo a los parámetros de normalidad encontrados en la bibliografía.
- El tratamiento con esteroides en fetos que presentan bloqueo cardiaco fetal de primer o segundo grado se benefician de él evitando la progresión a un bloqueo completo e incluso evidenciarse una reversión del mismo.
- No existe una recomendación de inicio de tratamiento con esteroides de forma profiláctica durante toda la gestación, por lo que no se realizó en nuestro centro.



ANEXOS

ANEXO DE TABLAS:

Anexo 1: Tabla resumen de las diferentes escalas que determinan el índice de actividad de la enfermedad lúpica. Tabla tomada de la tesis doctoral: Touma Z. Derivation of an Appropriate Outcome Measure in Lupus; 2012.

Domains	Tools	Where developed	Score range	Time frame
Disease activity				
SLEDAI, its versions and modifications	SLEDAI	Toronto	0-105	Last 10 days
	SLEDAI-2K	Toronto	0-105	Last 10 days
	SLEDAI-2K 30 days	Toronto	0-105	Last 30 days
	MEX-SLEDAI	Mexico	0-32	Last 10 days
	The SELENA-SLEDAI†	Study investigators†	0-105	Last 10 days
SRI-50	SRI-50	Toronto	0-105	Last 30 days
BILAG and its version	BILAG	United Kingdom	Categories A-E	Previous month
	BILAG 2004	United Kingdom	Categories A-E	Previous month
SLAM and its versions	SLAM	Boston	0-86	Previous month
	SLAM-R	Boston	0-81	Previous month
	SLAQ		0-44	Previous month
ECLAM	ECLAM	European Union Concerted	0-17.5	Previous month
LAI	LAI	UCSF, Hopkins	0-3	Last 2 weeks
SIS	SIS	NIH	0-52	Last week
RIFLE	RIFLE			
Damage				
Physician completed	SDI	SLICC/ACR	0-49	Present for 6 months
Patients completed	LDIQ LDIQ Spanish, Portuguese and French			Present for 6 months
HRQOL				
Generic	SF-36	Boston, MA	0-100	Previous month
Specific	LupusQoL	Blackburn, UK	0-100	Previous month
	LupusQoL-US	Chicago, USA	0-100	Previous month
	LupusQoL Spanish (Dutch, French, Greek, Italian, Hyperion, Portuguese and Chinese)	Spain	0-100	Previous month
	SLE Symptom Checklist (SSC) (Dutch and English)	Netherland		Previous month
	SLE specific Quality of Life instrument (SLEQOL) (English, Portuguese and Chinese)	Singapore	0-240	Previous month
	L-QoL (English, Hungarian and Turkish)	UK		Previous month
Adverse events				
	As reported by patients and or determined by physicians			
Economic costs and impact				
	Direct/ indirect costs, work productivity			

Anexo 2: Tabla de modificación de la escala SELENA-SLEDAI para la valoración de la actividad de lupus durante la gestación(21).

SELENA-SLEDAI	SELENA SLEDAI	SLEPDAI	Comentarios
Descriptor	Puntuación	Modificación embarazo	
Convulsión	8	Si	y/o eclampsia
Psicosis	8	No	
Síndrome orgánico cerebral	8	No	
Alteración visual	8	si	Hipertensión
Alteración de nervio craneal	8	si	y/o parálisis de Bell
Lupus craneal	8	si	y/o eclampsia, preeclampsia
Accidente cerebrovascular	8	si	y/o eclampsia
Vasculitis	8	si	Considerar eritema palmar
Artritis	4	si	Considerar edema de rodillas
Miositis	4	no	
Clastos urinarios	4	no	
Hematuria	4	si	y/o cistitis y sangrado vaginal reflejo de problemas placentarios
Proteinuria	4	si	y/o eclampsia

Piuria	4	si	y/o infección
Rash	2	si	Considerar cloasma
Alopecia	2	si	Se considera normal en el puerperio
Úlcera mucosas	2	no	
Pleuritis	2	si	Hiperventilación secundaria a progesterona, disnea secundaria a aumento de la altura uterina.
Pericarditis	2	no	
Disminución del complemento	2	Si	El complemento normalmente aumenta durante el embarazo
Aumento de la unión de DNA	2	no	
Fiebre	1	No	
Trombocitopenia	1	Si	y/o preeclampsia, Sme HELLP, Trombocitopenia gestacional
Leucopenia	1	Si	Se considera normal un aumento del recuento de leucocitos durante la gestación

Anexo 3: Escala LAI-P

Grupo	Parámetro	0	1	2	3	Valor para calcular LAI-P
1	Fiebre	0	1			Leve (a)
	Eritema	0		2		
	Artritis	0		2	3	
	Serositis	0	1	2	3	
2	Síntomas neurológicos	0			3	Alta (b)
	Daño renal	0		2	3	
	Daño pulmonar	0			3	
	Alteraciones hematológicas	0	1	2	3	
	Vasculitis	0			3	
	Miositis	0		2		
		0				
3	1.Prednisona, AINEs, hidroxicloroquina	0	1	2	3	Leve (a)
	2.Tratamiento inmunosupresor	0			3	
4	Proteinuria	0	1	2	3	Leve (a)
	Anti-DNA ds	0	1	2		
	C3,C4	0	1	2		

Anexo 3: Tablas resumen de las variables ecográficas fetales.

Caso 1:

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao	ICT (ms)	Mms)	frecuencia cardíaca fetal (latidos por minuto)	Conduccion AV, Modo M	peso fetal estimado (GRAMOS)
18	108	44	52	156	1:01	266
19	104	44	72	155	1:01	310
20	106	43	73	154	1:01	411
21	92	36	68	150	1:01	530
22	196	48	84	138	2:01	594
23	172	52	80	145	2:01	615
24	102	40	76	155	1:01	672
25	132	32	69	153	1:01	881
27	120	36	72	134	1:01	1128
29	118	36	76	150	1:01	1169
31	108	36	80	150	1:01	1760
33	116	37	80	140	1:01	1936
35	116	36	88	132	1:01	2284
37	96	40	64	126	1:01	2390
39				140	1:01	2800

Caso 2:

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca (latidos minuto)	fetal por	Conduccion AV, Modo M	peso fetal estimado (GRAMOS)
16	108	60	72	144		1:01	163
17	120	44	72	142		1:01	180
18	112	36	64	123		1:01	250
19	108	56	64	143		1:01	289
20	112	60	64	139		1:01	389
21	116	52	62	147		1:01	445
22	116	52	62	145		1:01	490
23	116	56	64	147		1:01	617
24	100	56	76	144		1:01	719
25	116	56	68	142		1:01	832
27	120	56	68	139		1:01	1140
29	112	60	60	147		1:01	1370
31	120	72	68	147		1:01	1740
32	116	68	68	132		1:01	1829
33	120	64	56	143		1:01	1975
34	128	76	60	140		1:01	2355
35	128	72	80	117		1:01	2264
36	112	88	80	138		1:01	2600

Caso 3:

Feto 1:

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (latidos por minuto)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (GRAMOS)
16	108	60	72	144	1:01	163
17	120	44	72	142	1:01	180
18	112	36	64	123	1:01	250
19	108	56	64	143	1:01	289
20	112	60	64	139	1:01	389
21	116	52	62	147	1:01	445
22	116	52	62	145	1:01	490
23	116	56	64	147	1:01	617
24	100	56	76	144	1:01	719
25	116	56	68	142	1:01	832
27	120	56	68	139	1:01	1140
29	112	60	60	147	1:01	1370
31	120	72	68	147	1:01	1740
32	116	68	68	132	1:01	1829
33	120	64	56	143	1:01	1975
34	128	76	60	140	1:01	2355
35	128	72	80	117	1:01	2264
36	112	88	80	138	1:01	2600

Feto 2:

Semanas de gestación	Intervalo (ms), medido en MV-Ao	PR	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (latidos por minuto)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (GRAMOS)
16	100		48	80	142	1:01	177
17	116		60	74	148	1:01	210
18	104		56	80	148	1:01	270
19	100		48	60	139	1:01	314
20	112		52	60	147	1:01	358
21	108		40	60	143	1:01	432
22	112		52	68	147	1:01	522
23	100		56	64	135	1:01	611
24	116		62	74	146	1:01	695
25	104		64	72	140	1:01	834
27	104		36	68	143	1:01	1188
29	112		56	66	144	1:01	1450
31	112		56	66	139	1:01	1669
32	112		56	60	150	1:01	1780
33	112		72	68	136	1:01	1957
34	104		72	66	149	1:01	2287
35	104		72	68	147	1:01	2300
36	106		72	69	146	1:01	2569

Caso 4:

Semanas de gestación	Intervalo (ms), en MV-Ao	PR medido	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (latidos por minuto)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (GRAMOS)
18	107		35	66	139	1:01	290
19	106		30	64	145	1:01	350
20	100		28	64	160	1:01	409
21	108		52	76	146	1:01	421
22	96		32	80	144	1:01	510
23	112		44	68	139	1:01	662
24	116		32	84	150	1:01	716
25	108		44	80	149	1:01	848
27	108		52	72	150	1:01	1110
29	112		68	52	140	1:01	1359
31	116		44	70	152	1:01	2000
34	116		52	80	140	1:01	2330
36	112		48	56	150	1:01	2400

Caso 5:

Semanas de gestación	Intervalo PR (ms), medido en MV-Ao	ICT (ms)	Mv (ms)	frecuencia cardíaca fetal (latidos por minuto)	Conducción AV, Modo M	peso fetal estimado (GRAMOS)
18	107	60	36	139	1:01	279
19	109	65	36	138	1:01	300
20	108	68	36	139	1:01	390
21	109	70	35	139	1:01	420
22	110	70	35	139	1:01	510
23	115	76	37	142	1:01	614
24	116	76	36	140	1:01	720
25	120	82	34	138	1:01	800
30	120	84	32	140	1:01	1413
33	120	76	36	138	1:01	2000
35	124	56	38	160	1:01	2100
36	124	56	37	155	1:01	2110

RECOGIDA DE DATOS:

La primera consulta de cada gestante se realizó en la semana 8-9 de gestación donde se recogieron los siguientes datos:

- Anamnesis e historia clínica. Investigación de antecedentes familiares y quirúrgicos.
- Actualización y conocimiento del tratamiento de cada una de ellas.
- Historia previa obstétrica.
- Correcta datación de la gestación mediante la medición de la longitud cráneo-caudal del embrión. Ecografía de control.
- Datos clínicos de sospecha de actividad de la enfermedad e indagación acerca del último brote de enfermedad.
- Actualización de la historia reumatológica de la gestante,
- Toma de tensión arterial (medida en mmHg)
- Peso de la gestante en kilogramos.

Analítica de primer trimestre:

Se solicita normalmente por la matrona de primaria para el control de gestación normal. En ella se solicitan:

- Hemograma básico: hemoglobina (g/dl), Hematocrito (%), volumen corpuscular medio (fl), Hemoglobina corpuscular media (pg), Plaquetas ($\times 10^3 \mu\text{l}$), volumen plaquetar medio (fl). Leucocitos ($\times 10^3 \mu\text{l}$), neutrófilos (%), eosinófilos (%), basófilos (%), monocitos (%), linfocito (%).
- Coagulación: tiempo de protrombina (unidad: sg), Índice de Quick (%), INR , TTPA (medido en sg).
- Estudio bioquímico, que incluye un perfil hepático (GOT, GPT, LDH) medidas en UI/l, perfil férrico (incluye el nivel de hierro en sangre, ferritina medida en ng/ml), el nivel de glucosa (medido en mg/dl), ácido úrico (medido en mg/dl), creatinina sérica (medida en mg/dl), urea (medida en mg/dl), bilirrubina total (mg/dl).
- Sedimento de orina.
- Test de O'Sullivan: en las gestantes de alto riesgo (edad > 35 años, obesidad, antecedentes de DG, embarazos previos que hagan sospechar una DG, por ejemplo macrosomía, historia de diabetes en familiares de primer grado).

- Hormonas tiroideas: TSH (μ Ui/ml), T4 .
- Urocultivo de orina.
- Grupo sanguíneo.
- Escrutinio de anticuerpos irregulares.

Ecografía de primer trimestre. Cribado combinado de primer trimestre: se ofrece la posibilidad de realizar este test, independientemente de la edad materna o patología materna, que presenta una tasa de detección de trisomía 21 (Síndrome de Down) del 90% para una tasa de falsos positivos del 4% (falsos positivos se consideran aquellos casos que según el test son de alto riesgo cuando en realidad no existe cromosomopatía). Consiste en la estimación de la probabilidad del feto de que esté afecto de Síndrome de Down o de otros síndromes (Edwards o trisomía 18 y Patau, trisomía 13). Este riesgo se calcula ajustando el riesgo de estas patologías por edad materna, por marcadores ecográficos y niveles bioquímicos en sangre materna en el primer trimestre: fracción beta de la hormona del embarazo (hCG) y la PAPP-A: proteína placentaria asociada al embarazo. Los valores obtenidos ecográficos de la longitud cráneo-caudal fetal y de la translucencia nugal se remiten al laboratorio para que junto con los valores de la analítica materna calculen el riesgo de cromosomopatía de ese feto. Se realiza una corrección de los valores de los marcadores bioquímicos teniendo en cuenta el peso materno, la etnia, gestación espontánea o conseguida por FIV, diabetes insulino dependiente, antecedente de cromosomopatía previa. Por tanto, la estimación de los riesgos de trisomías 21, 18 y 13 se realizará a partir del riesgo inherente de la edad materna modificado en función de la desviación de los 4 marcadores (translucencia nugal, presencia de hueso nasal, beta hCG y PAPP-A) sobre los valores esperados para la edad gestacional. Se considera una gestación de alto riesgo cuando el riesgo es superior a 1/250 para trisomía 21, 18 o 13. En casos de riesgo alto se ofrece un procedimiento invasivo como una biopsia corial o amniocentesis.

Control en consulta de Alto Riesgo Obstétrico en semana 16 de gestación:

- Anamnesis e historia clínica.
- Actualización y conocimiento del tratamiento de cada una de ellas.
- Ecografía de control:
 - Control de bienestar fetal.
 - Valoración de la estática fetal.
 - Medición de la cantidad de líquido amniótico (mediante la medida de la columna máxima de líquido amniótico). Se realiza midiendo la máxima columna vertical de líquido libre de partes fetales y de cordón de manera vertical. Se considera normal de 2 a 8 cm.
 - Localización y características de la placenta.
 - Sexo fetal.
 - Biometría fetal , basada en la medición de la circunferencia cefálica (milímetros), diámetro biparietal (milímetros), circunferencia abdominal (milímetros) y longitud de fémur (milímetros), mediante las tablas ecográficas de Hadlock.
 - Frecuencia cardíaca fetal (latidos por minuto).
 - Estudio anatómico fetal.
- Datos clínicos de sospecha de actividad de la enfermedad.
- Actualización de la historia reumatológica de la gestante.
- Toma de tensión arterial (medida en mmHg)
- Peso de la gestante en kilogramos.

Control semanal en consulta de Alto Riesgo Obstétrico de la semana 18 a 24 de gestación para estudio ecográfico de detección precoz de bloqueo cardíaco fetal. Se realizará un control obstétrico ecográfico detallado (se explica en el apartado del control ecográfico mediante ecocardiografía funcional fetal) así como del estado de la enfermedad de la gestante, de forma clínica como de las analíticas pertinentes. El control ecográfico se realiza de forma semanal ya que hay evidencia de que los fetos con riesgo de desarrollar un bloqueo cardíaco y que presentan un ritmo sinusal normal pueden progresar a un bloqueo de tercer grado en siete días(46).

De la semana 25 hasta la finalización de la gestación se citó a la paciente cada dos semanas para continuar el control obstétrico .

- Anamnesis e historia clínica.

- Actualización y conocimiento del tratamiento de cada una de ellas.
- Ecografía de control:
 - Control de bienestar fetal.
 - Valoración de la estática fetal.
 - Medición de la cantidad de líquido amniótico (mediante la medida de la columna máxima de líquido amniótico). Se realiza midiendo la máxima columna vertical de líquido libre de partes fetales y de cordón de manera vertical. Se considera normal de 2 a 8 cm.
 - Localización y características de la placenta.
 - Sexo fetal.
 - Biometría fetal , basada en la medición de la circunferencia cefálica (milímetros), diámetro biparietal (milímetros), circunferencia abdominal (milímetros) y longitud de fémur (milímetros), mediante las tablas ecográficas de Hadlock.
 - Frecuencia cardiaca fetal (latidos por minuto). Estudio ecocardiográfico fetal así como ecocardiografía funcional fetal.
 - Estudio anatómico fetal.
- Datos clínicos de sospecha de actividad de la enfermedad.
- Actualización de la historia reumatológica de la gestante.
- Toma de tensión arterial (medida en mmHg)
- Peso de la gestante en kilogramos.
- Actualización de los controles analíticos trimestrales así como de las pruebas específicas de cada trimestre.

Inicio del control mediante monitorización materno fetal se realiza a partir de la semana 39-40 de embarazo. En esta prueba se valora la frecuencia cardiaca fetal, en condiciones basales, y su relación con los movimientos fetales. La paciente se sitúa en posición semifowler y mediante un cardiotocógrafo de registro externo, se registra sobre papel el tono uterino detectado por un tocodinómetro situado sobre el abdomen materno, en el fondo uterino y la frecuencia cardiaca fetal, con un transductor de ultrasonidos aplicado en la zona de abdomen materno, donde se reciba mejor la señal de la misma. El aparato dispone además, de un dispositivo, mediante el cual la paciente registrará los movimientos fetales. La duración de esta prueba es variable, y hasta conseguir una correcta interpretación del estado fetal.

Analítica y otras determinaciones en segundo trimestre: Se solicita por la matrona de primaria entre la semana 24-26 de gestación.

- Hemograma básico: hemoglobina (g/dl), Hematocrito (%), volumen corpuscular medio (fl), Hemoglobina corpuscular media (pg), Plaquetas ($\times 10^3 \mu\text{l}$), volumen plaquetar medio (fl). Leucocitos ($\times 10^3 \mu\text{l}$), neutrófilos (%), eosinófilos (%), basófilos (%), monocitos (%), linfocito (%).
- Coagulación: tiempo de protrombina (unidad: sg), Índice de Quick (%), INR , TTPA (medido en sg).
- Estudio bioquímico, que incluye un perfil hepático (GOT, GPT, LDH) medidas en UI/l, perfil férrico (incluye el nivel de hierro en sangre, ferritina medida en ng/ml), el nivel de glucosa (medido en mg/dl), ácido úrico (medido en mg/dl), creatinina sérica (medida en mg/dl), urea (medida en mg/dl), bilirrubina total (mg/dl).
- Sedimento de orina.
- Urocultivo de orina.
- Escrutinio de anticuerpos irregulares.
- Test de O'Sullivan: se realiza a todas las embarazadas. Este test determina la cantidad de glucosa en sangre venosa una hora después de haber tomado 50 gramos de glucosa por vía oral. Esta prueba no da un diagnóstico exacto, pero se realiza para identificar a las mujeres en riesgo de tener diabetes gestacional. En aquellos casos en los que la glucemia plasmática al cabo de una hora es igual o superior a 140 mg/dl se considera el test de O'Sullivan positivo (15 y el 23% de las veces) . En caso de que este test tenga un resultado positivo, se deberá realizar otra prueba: un Test de Tolerancia a la glucosa (TTOG), para confirmar el diagnóstico de diabetes gestacional.
- Se ofrece la vacuna de la tos ferina (entre la semana 28 y 32 de embarazo a todas las embarazadas).
- Pauta de gammaglobulina Anti-D a madres con grupos con Rh negativos para la prevención de la enfermedad hemolítica neonatal.

Analítica y otras pruebas de tercer trimestre (solicitada por la matrona de primaria en semana 35-36 de gestación):

- Hemograma básico: hemoglobina (g/dl), Hematocrito (%), volumen corpuscular medio (fl), Hemoglobina corpuscular media (pg), Plaquetas ($\times 10^3 \mu\text{l}$), volumen

plaquetar medio (fl). Leucocitos ($\times 10^3 \mu\text{l}$), neutrófilos (%), eosinófilos (%), basófilos (%), monocitos (%), linfocito (%).

- Coagulación: tiempo de protrombina (unidad: sg), Índice de Quick (%), INR , TTPA (medido en sg).
- Estudio bioquímico, que incluye un perfil hepático (GOT, GPT, LDH) medidas en UI/l, perfil férrico (incluye el nivel de hierro en sangre, ferritina medida en ng/ml), el nivel de glucosa (medido en mg/dl), ácido úrico (medido en mg/dl), creatinina sérica (medida en mg/dl), urea (medida en mg/dl), bilirrubina total (mg/dl).
- Sedimento de orina.
- Urocultivo de orina.
- Solicitud de cultivo vagino-rectal para el cribado de SGB (Streptococo grupo-B) en semana 35-36.

Analítica específica de la enfermedad lúpica en cada trimestre.

- Sedimento de orina, que incluye una bioquímica en orina. Parámetros: microalbuminuria (mg/dl), creatinina en orina (mg/dl), cociente proteínas/creatinina (mg/g), cociente microalbumina/creatinina (mg/g) y proteínas totales en orina (mg/dl), proteínas en orina en tiempo (mg/tiempo).
- Título de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-DNA ds) (U/ml). Su determinación es útil para confirmar un diagnóstico de lupus sistémico. La ausencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena, sin embargo, no excluye un diagnóstico de lupus. La presencia de anticuerpos anti-DNA ds a menudo sugiere la presencia de un lupus más grave, como la nefritis lúpica. Una elevación de su título indicaría, por tanto, la presencia de actividad de la enfermedad(131).
- Niveles de complemento (C3, C4, CH 50) (mg/dl). El complemento sérico mide los niveles de proteínas consumidas durante el proceso inflamatorio. Una disminución de su título indicaría la presencia de actividad de la enfermedad.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h.
- Anticuerpos antinucleares (ANA). Son autoanticuerpos dirigidos contra los núcleos de las células. El 98% de todas las personas con lupus sistémico tiene una prueba de ANA positiva, por lo que es la prueba diagnóstica más sensible para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Se determina mediante inmunofluorescencia. Los títulos de ANA pueden aumentar y disminuir en el transcurso de la enfermedad; estas fluctuaciones no se correlacionan necesariamente con la actividad de la

enfermedad. Por lo tanto, no es útil para seguir la prueba ANA en alguien ya diagnosticados con lupus(131).

- Anticuerpos anti-Ro (U/ml) y Anticuerpos anti-La (U/ml). Son anticuerpos que se encuentran sobre todo en personas con lupus eritematoso sistémico (en un 30-40%) y el síndrome de Sjögren primario. También se encuentran en personas con lupus con resultado negativo para anticuerpos antinucleares. Estos anticuerpos no son altamente específicos para el lupus sistémico, pero se asocian con ciertas condiciones, incluyendo la sensibilidad extrema sol (el llamado lupus eritematoso cutáneo subagudo), y un síndrome similar al lupus asociado con una deficiencia genética del complemento. La determinación analítica del título de anticuerpos Anti-Ro y Anti-La se realizó mediante técnica ELISA.
- Anticuerpos anti-RNP (U/ml) o anticuerpos antiribonucleoproteína. Los anticuerpos anti-RNP no son específicos de lupus; que se pueden encontrar en otras condiciones reumáticas, incluyendo la artritis reumatoide, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren y polimiositis.
- Anticuerpos anti-Smith (U/ml). El anticuerpo anti-Sm, una ribonucleoproteína que se encuentra en el núcleo de una célula casi exclusivamente en las personas con lupus. A diferencia de anti-DNA ds, el anticuerpo anti-Sm no se correlaciona con la presencia de lupus renal. Los niveles de anti-Sm se correlacionan con los brotes de lupus y la actividad de la enfermedad. El anticuerpo anti-Sm se mide generalmente por uno de los cuatro métodos: ELISA, inmunoelectroforesis, inmunodifusión, o la hemaglutinación.

Controles ecográficos:

Se realizó de forma semanal desde la semana 18 a 24 de gestación en la consulta de Alto Riesgo Obstétrico de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Universitario del Vinalopó, y cada dos semanas desde la semana 24 hasta la finalización de la gestación. El protocolo de estudio ecográfico consta de:

- Ecografía vía vaginal de datación de la gestación, viabilidad fetal, características del trofoblasto y anejos. Esta ecografía se realizó en la consulta de Alto Riesgo Obstétrico en la semana 8-9 de gestación.
- Ecografía de primer trimestre:

Realización del cribado combinado de primer trimestre. Medición de: translucencia nuchal (es un acúmulo de líquido subcutáneo a nivel de la nuca fetal. Cuando se encuentra aumentada en primer trimestre es un marcador potente de anomalías cromosómicas (trisomías 21, 18, 13, monosomía X y menos frecuentemente de triploidía), pero los fetos que presentan una translucencia nuchal aumentada con un cariotipo aparentemente normal tienen asimismo una asociación con anomalías estructurales especialmente cardíacas, pero también esqueléticas, orofaciales y distintos síndromes genéticos, así como retraso en el desarrollo y riesgo de muerte intraútero), la presencia de hueso nasal, medida de la longitud cráneo-caudal fetal (en milímetros o centímetros), presencia de latido cardíaco fetal (medido en lpm), situación de la placenta, cantidad de líquido amniótico, estudio morfológico fetal. Medida de signos indirectos de cromosomopatías (medida de la onda del ductus venoso y la ausencia de regurgitación a nivel de la válvula tricúspide fetal). Estudio de los anejos maternos (ovarios).

○ Ecografía semanal efectuada desde la semana 18 a la semana 24 de gestación:

- Valoración de la estática fetal.
- Medición de la cantidad de líquido amniótico (mediante la medida de la columna máxima de líquido amniótico). Se realiza midiendo la máxima columna vertical de líquido libre de partes fetales y de cordón de manera vertical. Se considera normal de 2 a 8 cm.
- Localización y características de la placenta.
- Biometría fetal (realizada cada dos semanas), basadas en la medición de la circunferencia cefálica (milímetros), diámetro biparietal (milímetros), circunferencia abdominal (milímetros) y longitud de fémur (milímetros), mediante las tablas ecográficas de Hadlock.
- Estudio anatómico fetal.
- Ecocardiografía funcional fetal: El objetivo principal es cuantificar el grado de remodelado y disfunción cardíaca en aquellas condiciones fetales susceptibles de afectar la función miocárdica.
- Evaluación de la frecuencia cardíaca fetal (120-160 lpm y ritmo regular).
- Estimación del tamaño del corazón.
- Morfometría cardíaca en casos sospechosos de bloqueo cardíaco fetal. Incluye la medición de cavidades (4 cámaras apical/basal en 2 dimensiones), cálculo de

esfericidad ventricular (diámetro longitudinal dividido por el transversal del ventrículo), área auricular (4 cámaras apical/basal en 2 dimensiones), y del grosor del tabique y paredes miocárdicas (corte de 4 cámaras transversal mediante 2 dimensiones y modo M). Todas las mediciones se realizan al final de la diástole, con la excepción de las dimensiones auriculares que se miden en su máxima distensión (en sístole).

- Identificación de la presencia de derrame pericárdico. Estudio ecocardiográfico para descartar hidrops fetal, arritmia fetal e hipertrofia ventricular fetal.
- Mediciones para el estudio
- En este trabajo se valoraron las siguientes medidas ecográficas como posibles variables predictoras en la detección precoz del bloqueo cardiaco fetal. Las mediciones realizadas fueron:
 - ✓ Medición del intervalo PR (medido en válvula mitral-Aorta): medido mediante ecocardiografía Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo izquierdo para grabar de forma simultánea la válvula mitral y la salida de la aorta (mitral-aorta), donde el tiempo de demora desde la sístole auricular a la sístole ventricular puede ser inferido. Medidas superiores a 150 ms sería diagnóstico de bloqueo cardiaco.
 - ✓ Medida del intervalo ICT (periodo de contracción isovolumétrica): La medición del intervalo ICT se consigue obteniendo una imagen de la válvula mitral y del flujo de salida de la arteria aorta. Se miden los intervalos de tiempo de AV y, a partir de la intersección de la onda de la válvula mitral E y onda A hasta la aparición de la onda de eyección ventricular en el flujo de salida de la aorta (válvula mitral-Aorta). Se mide en milisegundos (ms).
 - ✓ Medida del intervalo MV (válvula mitral). Con el uso de la técnica Doppler muestra el flujo de llenado diastólico a través de la MV así como el volumen de eyección del ventrículo izquierdo, recogidos en el corte de cuatro cámaras cardíaco. Se puede cuantificar el intervalo de tiempo AV comenzando desde el mismo evento pero terminando la recogida en el cierre de la MV, el cual se piensa que podría representar el primer signo mecánico de la sístole ventricular (medición en ms).
 - ✓ Como parámetro complementario se realizó una valoración mediante Modo-M de la conducción AV cardiaca fetal. Se realiza mediante ecografía doppler (función Modo-M), donde la línea de medida se dirige a demostrar simultáneamente movimientos sistólicos de una pared auricular y una pared

libre del ventrículo o de la válvula aórtica. Una limitación del estudio mediante modo M es que el inicio y el punto máximo de la contracción auricular y ventricular a menudo no están claramente definidos, por lo que es menos adecuado para diagnosticar BAVC de primer grado y a veces también el BAVC de segundo grado.



Decodificación de las tablas de recogida de datos:

Codificación de las variables de las gestantes:

Variable	Codificación	Decodificación
Gestación	1	Gestación única
	2	Gestación múltiple (gemelar)
Paridad	1	Primípara
	2	Multípara
Abortos	0	Si
	1	No
Intervenciones quirúrgicas	1	Si
	2	No
Edad (años)	1	20-30
	2	30-40
Función renal	0	Normal
	1	Patológica
Brote (flare)	0	Ausencia
	1	Presencia
Enfermedades asociadas	0	Presencia
	1	Ausencia

Codificación de los datos analíticos:

Variable	Codificación	Decodificación
ANA 1T	1/160 a 1/640	ANA 1º Trimestre
ANA 2T	1/641 a 1/1280	ANA 2º Trimestre
ANA 3T	1/1281 a 1/2560	ANA 3º Trimestre
ANTIRO1T	Valor numérico	Anti-Ro 1º trimestre
ANTIRO2T	Valor numérico	Anti-Ro 2º trimestre
ANTIRO3T	Valor numérico	Anti-Ro 3º trimestre
ANTILA1T	Valor numérico	Anti-La 1º trimestre
ANTILA2T	Valor numérico	Anti-La 2º trimestre
ANTILA3T	Valor numérico	Anti-La 3º trimestre
DNADS1T	Valor numérico	DNA-ds 1º trimestre
DNADS2T	Valor numérico	DNA-ds 2º trimestre
DNADS3T	Valor numérico	DNA-ds 3º trimestre
ANTIRNP1T	Valor numérico	Ac Anti-RNP 1º Trimestre
ANTIRNP2T	Valor numérico	Ac Anti-RNP 2º Trimestre
ANTIRNP3T	Valor numérico	Ac Anti-RNP 3º Trimestre
ANTISM1T	Valor numérico	Ac Anti-Sm 1º trimestre
ANTISM2T	Valor numérico	Ac Anti-Sm 2º trimestre
ANTISM3T	Valor numérico	Ac Anti-Sm 3º trimestre
C3T1	Valor numérico	C3 1º trimestre
C3T2	Valor numérico	C3 2º trimestre

C3T3	Valor numérico	C3 3º trimestre
C4T1	Valor numérico	C4 1º trimestre
C4T2	Valor numérico	C4 2º trimestre
C4T3	Valor numérico	C4 3º trimestre
CH50T1	Valor numérico	CH50 1º trimestre
CH50T2	Valor numérico	CH50 2º trimestre
CH50T3	Valor numérico	CH50 3º trimestre



Codificación de las variables ecográficas:

Variable	Codificación	Decodificación
Frecuencia cardíaca fetal	Valor numérico	Latidos por minuto
Intervalo PR	Valor numérico	ms
Intervalo PR s18	Valor numérico	ms
Intervalo PR s19	Valor numérico	ms
Intervalo PR s20	Valor numérico	ms
Intervalo PR s21	Valor numérico	ms
Intervalo PR s22	Valor numérico	ms
Intervalo PR s23	Valor numérico	ms
Intervalo PR s24	Valor numérico	ms
Intervalo PR s25	Valor numérico	ms
Intervalo PR s27	Valor numérico	ms
Intervalo PR s29	Valor numérico	ms
Intervalo PR s31	Valor numérico	ms
Intervalo PR s33	Valor numérico	ms
Intervalo PR s35	Valor numérico	ms
Intervalo PR s37	Valor numérico	ms
Contracción isovolumétrica s18	Valor numérico	ms
Contracción isovolumétrica s19	Valor numérico	ms
Contracción isovolumétrica	Valor numérico	ms

s20			
Contracción isovolumétrica s21	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s22	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s23	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s24	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s25	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s27	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s29	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s31	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s33	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s35	Valor numérico		ms
Contracción isovolumétrica s37	Valor numérico		ms
Válvula mitral s18	Valor numérico		ms
Válvula mitral s19	Valor numérico		ms
Válvula mitral s20	Valor numérico		ms

Válvula mitral s21	Valor numérico	ms
Válvula mitral s22	Valor numérico	ms
Válvula mitral s23	Valor numérico	ms
Válvula mitral s24	Valor numérico	ms
Válvula mitral s25	Valor numérico	ms
Válvula mitral s27	Valor numérico	ms
Válvula mitral s29	Valor numérico	ms
Válvula mitral s31	Valor numérico	ms
Válvula mitral s33	Valor numérico	ms
Válvula mitral s35	Valor numérico	ms
Válvula mitral s37	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s18	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s19	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s20	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s21	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s22	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s23	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s24	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s25	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s27	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s29	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s31	Valor numérico	ms

Peso estimado fetal s33	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s35	Valor numérico	ms
Peso estimado fetal s37	Valor numérico	ms



Codificación de las variables fetales:

Variable	Codificación	Decodificación
Sexo fetal	1	Varón
	2	Mujer
Tipo de parto	1	Eutócico
	2	Cesárea
Complicaciones neonatales	0	Presencia
	1	ausencia
Complicaciones 1º año	0	Presencia
	1	ausencia
Semanas al nacimiento	Valor numérico	semanas
Peso al nacimiento	Valor numérico	gramos



BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

1. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet Lond Engl.* 2007 Feb 17;369(9561):587–96.
2. Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Imamoglu M, Yilmaz H. Obstetric outcomes and prognostic factors of lupus pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jan;289(1):49–53.
3. Lateef A, Petri M. Management of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Aug 21;8(12):710–8.
4. Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2014 Feb;66(2):369–78.
5. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum.* 1999 Jan;42(1):46–50.
6. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2001 Sep;13(5):345–51.
7. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus.* 2006;15(5):308–18.
8. Munoz LE, Gaipal US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. SLE--a disease of clearance deficiency? *Rheumatol Oxf Engl.* 2005 Sep;44(9):1101–7.
9. Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, Reddy MVPL, Plenge RM, Bauer JW, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2006 May;38(5):550–5.
10. Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y. Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmun Rev.* 2006 Feb;5(2):143–4.
11. Russell AI, Cunninghame Graham DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* 2004 Jan 1;13(1):137–47.
12. Prokunina L, Castillejo-López C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V, et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet.* 2002 Dec;32(4):666–9.
13. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus

- erythematosus: a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1840–50.
14. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2005 Jun 1;174(11):6599–607.
 15. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):804–8.
 16. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953–62.
 17. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005 Dec 15;353(24):2550–8.
 18. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, Santos FC Dos, Klumb EM, Carrasco MG, et al. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis.* 2015;2015:943490.
 19. Petri M, Orbai A-M, Alarcón 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 Aug;64(8):2677–86.
 20. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibañez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus.* 2004;13(7):506–9.
 21. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 Jul;8(5):439–53.
 22. Olesińska M, Wiesik-Szewczyk E, Chwalińska-Sadowska H. [Evaluation of systemic lupus erythematosus activity during pregnancy]. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* 2007 Jul;117(7):312–6.
 23. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol.* 1999 Feb;26(2):504–7.
 24. Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1992 Oct;10(5):549–54.

25. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363–9.
26. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630–40.
27. Buyon JP, Kalunian KC, Ramsey-Goldman R, Petri MA, Lockshin MD, Ruiz-Irastorza G, et al. Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy. *Lupus.* 1999;8(8):677–84.
28. Chang E, Abrahamowicz M, Ferland D, Fortin PR, CaNIOS Investigators. Comparison of the responsiveness of lupus disease activity measures to changes in systemic lupus erythematosus activity relevant to patients and physicians. *J Clin Epidemiol.* 2002 May;55(5):488–97.
29. Touma Z, Urowitz MB, Taghavi-Zadeh S, Ibañez D, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus disease activity Index 2000 Responder Index 50: sensitivity to response at 6 and 12 months. *Rheumatol Oxf Engl.* 2012 Oct;51(10):1814–9.
30. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Gordon C, Lockshin MD, Johns KR, Sammaritano L, et al. Measuring systemic lupus erythematosus activity during pregnancy: validation of the lupus activity index in pregnancy scale. *Arthritis Rheum.* 2004 Feb 15;51(1):78–82.
31. Jara LJ, Medina G, Cruz-Dominguez P, Navarro C, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Risk factors of systemic lupus erythematosus flares during pregnancy. *Immunol Res.* 2014 Dec;60(2-3):184–92.
32. Buyon JP. Updates on lupus and pregnancy. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009;67(3):271–5.
33. Borella E, Lojaco A, Gatto M, Andreoli L, Taglietti M, Iaccarino L, et al. Predictors of maternal and fetal complications in SLE patients: a prospective study. *Immunol Res.* 2014 Dec;60(2-3):170–6.
34. Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon J. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011 Feb;40(1):27–41.
35. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol.* 2003 Apr;16(2):161–7.
36. Smyth A, Oliveira GHM, 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 Nov 1;5(11):2060–8.

37. Mavragani CP, Dafni UG, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Pregnancy outcome and anti-Ro/SSA in autoimmune diseases: a retrospective cohort study. *Br J Rheumatol*. 1998 Jul;37(7):740-5.
38. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;107(2 Pt 1):293-9.
39. Saxena A, Izmirly PM, Mendez B, Buyon JP, Friedman DM. Prevention and Treatment In Utero of Autoimmune-Associated Congenital Heart Block: *Cardiol Rev*. 2014;22(6):263-7.
40. Jaeggi ET, Friedberg MK. Diagnosis and management of fetal bradyarrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2008 Feb;31 Suppl 1:S50-3.
41. Southall DP, Richards J, Hardwick RA, Shinebourne EA, Gibbens GL, Thelwall-Jones H, et al. Prospective study of fetal heart rate and rhythm patterns. *Arch Dis Child*. 1980 Jul;55(7):506-11.
42. Izmirly PM, Saxena A, Kim MY, Wang D, Sahl SK, Llanos C, et al. Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1927-35.
43. Friedman DM, Rupel A, Buyon JP. Epidemiology, etiology, detection, and treatment of autoantibody-associated congenital heart block in neonatal lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2007 May;9(2):101-8.
44. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jan 2;39(1):130-7.
45. Brucato A. Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology*. 2008 Jun 1;47(Supplement 3):iii35-7.
46. Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal / foetal dyad at risk. *J Intern Med*. 2009 Jun;265(6):653-62.
47. Gordon PA, Khamashta MA, Hughes GR, Rosenthal E. Increase in the heart rate-corrected QT interval in children of anti-Ro-positive mothers, with a further increase in those with siblings with congenital heart block: comment on the article by Cimaz et al. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan;44(1):242-3.
48. Anderson RH, Wenick AC, Losekoot TG, Becker AE. Congenitally complete heart block. Developmental aspects. *Circulation*. 1977 Jul;56(1):90-101.
49. Buyon JP, Winchester R. Congenital complete heart block. A human model of passively acquired autoimmune injury. *Arthritis Rheum*. 1990 May;33(5):609-14.

50. Brucato A, Grava C, Bortolati M, Ikeda K, Milanesi O, Cimaz R, et al. Congenital Heart Block Not Associated with Anti-Ro/La Antibodies: Comparison with Anti-Ro/La-positive Cases. *J Rheumatol*. 2009 Aug 1;36(8):1744–8.
51. Lin M-T, Hsieh F-J, Shyu M-K, Lee C-N, Wang J-K, Wu M-H. Postnatal outcome of fetal bradycardia without significant cardiac abnormalities. *Am Heart J*. 2004 Mar;147(3):540–4.
52. Skog A, Wahren-Herlenius M, Sundström B, Bremme K, Sonesson S-E. Outcome and growth of infants fetally exposed to heart block-associated maternal anti-Ro52/SSA autoantibodies. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):e803–9.
53. Costedoat-Chalumeau N, Georgin-Lavialle S, Amoura Z, Piette JC. Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibody-mediated congenital heart block. *Lupus*. 2005;14(9):660–4.
54. Scarsi M, Radice A, Pregolato F, Ramoni V, Grava C, Bianchi L, et al. Anti-Ro/SSA-p200 antibodies in the prediction of congenital heart block. An Italian multicentre cross-sectional study on behalf of the “Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA) Group.” *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Dec;32(6):848–54.
55. Rosenthal D, Druzin M, Chin C, Dubin A. A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: preemptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol*. 1998 Oct;92(4 Pt 2):689–91.
56. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart Br Card Soc*. 1996 Feb;75(2):190–4.
57. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 1991 May;17(6):1360–6.
58. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Davis C, Phoon CKL, Glickstein JS, et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):485–93.
59. Ottosson L, Hennig J, Espinosa A, Brauner S, Wahren-Herlenius M, Sunnerhagen M. Structural, functional and immunologic characterization of folded subdomains in the Ro52 protein targeted in Sjögren’s syndrome. *Mol Immunol*. 2006 Feb;43(6):588–98.
60. Qu Y, Xiao GQ, Chen L, Boutjdir M. Autoantibodies from mothers of children with congenital heart block downregulate cardiac L-type Ca channels. *J Mol Cell Cardiol*. 2001 Jun;33(6):1153–63.
61. Clancy RM, Backer CB, Yin X, Kapur RP, Molad Y, Buyon JP. Cytokine polymorphisms and histologic expression in autopsy studies: contribution of TNF-alpha and TGF-beta 1 to the pathogenesis of autoimmune-associated congenital heart block. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2003 Sep 15;171(6):3253–61.

62. Ambrosi A, Sonesson S-E, Wahren-Herlenius M. Molecular mechanisms of congenital heart block. *Exp Cell Res*. 2014 Jul 1;325(1):2–9.
63. Reed JH, Neufing PJ, Jackson MW, Clancy RM, Macardle PJ, Buyon JP, et al. Different temporal expression of immunodominant Ro60/60 kDa-SSA and La/SSB apotopes. *Clin Exp Immunol*. 2007 Apr;148(1):153–60.
64. Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, O'Mahony M, Nimmerjahn F, Gordon TP, et al. Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest*. 2006 Sep;116(9):2413–22.
65. Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, Strandberg L, Kuchroo VK, Herlenius E, et al. Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model. *Ann Rheum Dis*. 2012 Mar;71(3):448–54.
66. Solomon DG, Rupel A, Buyon JP. Birth order, gender and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block: implications for pathogenesis and family counseling. *Lupus*. 2003;12(8):646–7.
67. Wahren-Herlenius M, Sonesson S-E. Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block. *Curr Opin Immunol*. 2006 Dec;18(6):690–6.
68. Reed JH, Clancy RM, Purcell AW, Kim MY, Gordon TP, Buyon JP. β 2-glycoprotein I and protection from anti-SSA/Ro60-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2011 Jul 1;187(1):520–6.
69. Sonesson S-E, Salomonsson S, Jacobsson L-A, Bremme K, Wahren-Herlenius M. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1253–61.
70. Mevorach D, Elchalal U, Rein AJJT. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: detection and treatment of first-degree atrioventricular block. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Sep;21(5):478–82.
71. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The Importance of the Level of Maternal Anti-Ro/SSA Antibodies as a Prognostic Marker of the Development of Cardiac Neonatal Lupus Erythematosus. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun;55(24):2778–84.
72. Miyakata S, Takeuchi K, Yamaji K, Kanai Y, Tsuda H, Takasaki Y. [Therapeutic plasmapheresis for the prevention of congenital complete heart block associated with anti-SS-A/Ro antibody and anti-SS-B/La antibody]. *Ryūmachi Rheum*. 2001 Aug;41(4):726–35.
73. Sonesson S-E. Diagnosing foetal atrioventricular heart blocks. *Scand J Immunol*. 2010 Sep;72(3):205–12.
74. Krishnan A, Pike JI, Donofrio MT. Prenatal evaluation and management of fetuses exposed to Anti-SSA/Ro antibodies. *Pediatr Cardiol*. 2012 Dec;33(8):1245–52.

75. Simpson JM. Fetal arrhythmias. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jun;27(6):599–606.
76. Li Z, Strasburger JF, Cuneo BF, Gotteiner NL, Wakai RT. Giant fetal magnetocardiogram P waves in congenital atrioventricular block: a marker of cardiovascular compensation? *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2097–101.
77. Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, Kingdom JCP, Roman KS, Jaeggi ET. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart Br Card Soc*. 2006 Dec;92(12):1831–7.
78. Rein AJT, O'Donnell C, Geva T, Nir A, Perles Z, Hashimoto I, et al. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias. *Circulation*. 2002 Oct 1;106(14):1827–33.
79. Bergman G, Jacobsson L-A, Wahren-Herlenius M, Sonesson S-E. Doppler echocardiographic and electrocardiographic atrioventricular time intervals in newborn infants: evaluation of techniques for surveillance of fetuses at risk for congenital heart block. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Jul;28(1):57–62.
80. Fouron JC, Proulx F, Miró J, Gosselin J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstet Gynecol*. 2000 Nov;96(5 Pt 1):732–6.
81. Tomek V, Janoušek J, Reich O, Gilík J, Gebauer RA, Skovránek J. Atrioventricular conduction time in fetuses assessed by Doppler echocardiography. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov*. 2011;60(4):611–6.
82. Glickstein JS, Buyon J, Friedman D. Pulsed Doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval. *Am J Cardiol*. 2000 Jul 15;86(2):236–9.
83. Bergman G, Eliasson H, Bremme K, Wahren-Herlenius M, Sonesson S-E. Anti-Ro52/SSA antibody-exposed fetuses with prolonged atrioventricular time intervals show signs of decreased cardiac performance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Nov;34(5):543–9.
84. Gardiner HM, Belmar C, Pasquini L, Seale A, Thomas M, Dennes W, et al. Fetal ECG: a novel predictor of atrioventricular block in anti-Ro positive pregnancies. *Heart Br Card Soc*. 2007 Nov;93(11):1454–60.
85. Peters M, Crowe J, Piéri JF, Quartero H, Hayes-Gill B, James D, et al. Monitoring the fetal heart non-invasively: a review of methods. *J Perinat Med*. 2001;29(5):408–16.
86. Bergman G, Wahren-Herlenius M, Sonesson S-E. Diagnostic precision of Doppler flow echocardiography in fetuses at risk for atrioventricular block. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Nov;36(5):561–6.

87. Mivelaz Y, Raboisson MJ, Abadir S, Sarquella-Brugada G, Fournier A, Fouron J-C. Ultrasonographic diagnosis of delayed atrioventricular conduction during fetal life: a reliability study. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Aug;203(2):174.e1–174.e7.
88. Carvalho JS, Prefumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne EA. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart Br Card Soc.* 2007 Nov;93(11):1448–53.
89. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HG, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *Lancet Lond Engl.* 1991 Dec 7;338(8780):1412–4.
90. Wojakowski A, Izbizky G, Carcano ME, Aiello H, Marantz P, Otaño L. Fetal Doppler mechanical PR interval: correlation with fetal heart rate, gestational age and fetal sex. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Nov;34(5):538–42.
91. Andelfinger G, Fouron JC, Sonesson SE, Proulx F. Reference values for time intervals between atrial and ventricular contractions of the fetal heart measured by two Doppler techniques. *Am J Cardiol.* 2001 Dec 15;88(12):1433–6, A8.
92. Phoon CKL, Kim MY, Buyon JP, Friedman DM. Finding the “PR-fect” Solution: What Is the Best Tool to Measure Fetal Cardiac PR Intervals for the Detection and Possible Treatment of Early Conduction Disease?: Detection of Fetal AV Conduction Disease. *Congenit Heart Dis.* 2012 Jul;7(4):349–60.
93. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Heart Br Card Soc.* 1997 Mar;77(3):198–204.
94. Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, Boramanand N, Kapusta L, Crosson JE, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 15;37(4):1129–34.
95. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JBM, Benson LN, et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 21;40(4):796–802.
96. Brucato A, Cimaz R, Catelli L, Meroni P. Anti-Ro-associated sinus bradycardia in newborns. *Circulation.* 2000 Sep 12;102(11):E88–9.
97. Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, Catelli L, Panzeri P, Meroni PL. QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2000 May;43(5):1049–53.
98. Hunter LE, Simpson JM. Atrioventricular block during fetal life. *J Saudi Heart Assoc.* 2015 Jul;27(3):164–78.
99. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1827–30.

100. Tunks RD, Clowse MEB, Miller SG, Brancazio LR, Barker PCA. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Jan;208(1):64.e1-7.
101. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan 28;62(4):1147-52.
102. Friedman DM, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J, et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Apr;62(4):1138-46.
103. Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET. The Benefits of Transplacental Treatment of Isolated Congenital Complete Heart Block Associated with Maternal Anti-Ro / SSA Antibodies: A Review: Transplacental Treatment of Isolated Congenital Complete Heart Block. *Scand J Immunol.* 2010 Jun 7;72(3):235-41.
104. Jaeggi ET, Fouron J-C, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation.* 2004 Sep 21;110(12):1542-8.
105. Eliasson H, Sonesson S-E, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1919-26.
106. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1990 Jul;86(1):58-64.
107. Boulton DW, Fawcett JP, Fiddes TM. Transplacental distribution of salbutamol enantiomers at Caesarian section. *Br J Clin Pharmacol.* 1997 Dec;44(6):587-90.
108. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral beta-sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1983 Jan 1;145(1):1-6.
109. Hansen RJ, Balthasar JP. Effects of intravenous immunoglobulin on platelet count and antiplatelet antibody disposition in a rat model of immune thrombocytopenia. *Blood.* 2002 Sep 15;100(6):2087-93.
110. Tran HB, Cavill D, Buyon JP, Gordon TP. Intravenous immunoglobulin and placental transport of anti-Ro/La antibodies: comment on the letter by Kaaja and Julkunen. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):337-8; author reply 338.
111. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion (Paris).* 2003 Oct;43(10):1460-80.

112. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Sebbough D, Wechsler B, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3207–11.
113. Sperber K, Hom C, Peng Chao C, Shapiro D, Ash J, Aberientos C. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2009;7(1):9.
114. Clowse MEB, Magder L, Witter F, Petri M. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3640–7.
115. Berg C, Geipel A, Kohl T, Breuer J, Germer U, Krapp M, et al. Atrioventricular block detected in fetal life: associated anomalies and potential prognostic markers. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jul;26(1):4–15.
116. Rein AJJT, Mevorach D, Perles Z, Gavri S, Nadjari M, Nir A, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1867–72.
117. Saleeb S, Copel J, Friedman D, Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2335–45.
118. Gualtieri CT. Fetal antigenicity and maternal immunoreactivity. Factors in mental retardation. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 1982. 1987;(8):33–69.
119. Urowitz M, Gladman D, MacKinnon A, Ibanez D, Bruto V, Rovet J, et al. Neurocognitive abnormalities in offspring of mothers with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008 Jun 1;17(6):555–60.
120. Jones RAK, Collaborative Dexamethasone Trial Follow-up Group. Randomized, controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: I. Neurologic, psychological, and educational outcomes. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):370–8.
121. Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Apr;157(4):397–402.
122. Brucato A, Astori MG, Cimaz R, Villa P, Destri M, Chimini L, et al. Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high-dose dexamethasone in utero. *Ann Rheum Dis*. 2006 Nov;65(11):1422–6.

123. Fleming GA, Bircher A, Kavanaugh-McHugh A, Liske MR. The cerebroplacental Doppler ratio predicts postnatal outcome in fetuses with congenital heart block. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2008 Dec;28(12):791-6.
124. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1658-66.
125. Wagner S, Craici I, Reed D, Norby S, Bailey K, Wiste H, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009 Apr 1;18(4):342-7.
126. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus.* 2006;15(3):148-55.
127. Salomonsson S, Sonesson S-E, Ottosson L, Muhallab S, Olsson T, Sunnerhagen M, et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med.* 2005 Jan 3;201(1):11-7.
128. Surita FG de C, Parpinelli MA, Yonehara E, Krupa F, Cecatti JG. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: clinical evolution, maternal and perinatal outcomes and placental findings. *São Paulo Med J Rev Paul Med.* 2007 Mar 1;125(2):91-5.
129. Witter FR, Petri M. Antenatal detection of intrauterine growth restriction in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2000 Oct;71(1):67-8.
130. Porcel Chacón R, Tapia Ceballos L, Díaz Cabrera R, Gutiérrez Perandones MT. Neonatal lupus erythematosus: a five-year case review. *Reumatol Clin.* 2014 Jun;10(3):170-3.
131. Sarbu MI, Salman-Monte TC, Rubio Muñoz P, Lisbona MP, Bernabé MA, Carbonell J. Differences between clinical and laboratory findings in patients with recent diagnosis of SLE according to the positivity of anti-dsDNA by the Crithidia luciliae method. *Lupus.* 2015 Feb 25;