

Relación existente entre anticuerpos antifosfolípidos y preeclampsia

David Vásquez MD*; Edgar D. Sánchez MD*, Alberto De Zubiría MD**, Sandra Henao**, Katia Martínez**

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si existe una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas) en pacientes preeclámpticos y aclarar si existe diferencia en la severidad y pronóstico materno-fetal en relación a los niveles encontrados.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Se realizó un estudio de casos y controles, tomando como grupo de casos 46 pacientes con diagnóstico de preeclampsia y un grupo control de 25 pacientes sanas. A todas las pacientes se les realizó determinación de ANAS y ACA IgG y se compararon variables relacionadas con complicaciones maternas como Síndrome de HELLP, eclampsia, abrupcio de placenta, falla renal aguda, y variables neonatales como bajo peso al nacer, presencia de retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y apgar bajo. Se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado para el análisis de los datos, considerando una $p < 0.05$ estadísticamente significativa.

RESULTADOS: No se encontraron valores positivos, ni diferencia significativa entre niveles de IgG anticardiolipina entre los grupos de casos y controles ($p=0.5$). Sin embargo, en el grupo de casos se observó una correlación importante entre niveles mayores o iguales a 10 u GPL de IgG anticardiolipina y la presencia de Síndrome HELLP ($p=0.01$), así como de RCIU en los recién nacidos ($p=0.01$). No se encontró diferencia con las otras variables maternas y neonatales analizadas.

PALABRAS CLAVES: Preeclampsia, anticuerpos anticardiolipina, Síndrome HELLP, RCIU.

SUMMARY:

OBJECTIVE: The purpose of this study was to determine if exist major prevalence of antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies) in preeclamptic patients, and to observe if exist difference in the severity and maternal-fetal pronostic related to the nivel to found.

STUDY DESIGN: We take a group of 46 preeclamptic patients and a control group of 25 healthy pregnancy women. All patients perform level of ANAS and ACA IgG and correlate with maternal and neonatal variables. We utilize X2 test for data analysis.

RESULTS: We d'ont find significantive nivels between preeclamptic patients and control group, but remark that preeclamptic patients with nivels of ACA >10 u GPL have complications major, specifically HELLP Sindrome and fetal growth retardation.

KEY WORDS: Preeclampsia, anticardiolipin antibodies (ACA), HELLP Sindrome, fetal growth retardation.

Indudablemente, la preeclampsia sigue siendo una de las patologías más frecuentes como complicación del embarazo que diariamente se diagnostican y manejan en el servicio de ginecología del Hospital Universitario La Samaritana, contribuyendo en forma importante a la morbimortalidad perinatal.

Como es conocido, los anticuerpos antifosfolípidos han sido vinculados con la presencia de síndromes caracterizados por la prolongación de pruebas de coagulación *in vitro*, pero asociado a fenómenos trombóticos *in vivo*, los cuales dependen en buena parte de una disminución de los niveles de prostaglandinas vasodilatadoras (PGI₂), un aumento en la agregabilidad plaquetaria, disminución en los niveles de antitrombina III, inhibición de las proteínas C y S las cuales ejercen un efecto anticoagulante

e interfiriendo con los procesos normales de fibrinólisis (1-2). A nivel placentario estos mecanismos conllevan trombosis intervulosa y vasculopatía decidual que desencadenarán a su vez fenómenos isquémicos.

De esta forma quedan manifiestos una serie de mecanismos fisiopatogénicos e histopatológicos que comparan estos síndromes antifosfolípidicos con la hipertensión inducida por el embarazo.

Los estudios realizados hasta el momento, muestran resultados encontrados. En algunas series, se han relacionado la presencia de estos anticuerpos con el desarrollo de preeclampsia de instauración y manifestaciones atípicas (3), así como a un peor pronóstico fetal dado por una mayor presencia de RCIU (4-5); mientras que otras series no encuentran niveles incrementados de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes preeclámptica (6-8).

Por este motivo, se plantearon como objetivos del trabajo determinar si existía realmente una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con patología hipertensiva inducida por el embarazo,

* Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital La Samaritana.

** Laboratorio de Inmunología, Hospital La Samaritana.

específicamente preeclampsia; y segundo, aclarar si existía diferencia en el curso y severidad de la enfermedad, traducidas en pronóstico materno-fetal en pacientes preeclámplicas con y sin anticuerpos antifosfolípidos.

Materiales y métodos

Población a estudio

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de preeclampsia o eclampsia, que ingresaron al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital La Samaritana, durante el período comprendido entre junio de 1994 y junio de 1995. Se excluyeron pacientes con historia de abortos a repetición, historia de enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes), enfermedades del colágeno, ingesta de medicamentos en forma crónica (procainamida, clorpromazina, quinidina, hidralazina, fenitoina), embarazos múltiples y antecedentes de embarazos de alto riesgo (partos pretérmino, muertes fetales, RCIU).

Se tomó un grupo control de mujeres normotensas que cursaron embarazos sin complicaciones obstétricas anteparto.

La recolección de las muestras se realizó dentro de las primeras 48 horas posteriores al parto o la cesárea en tubos citratados, los cuales se centrifugaron a 5000 r.p.m. y el sobrenadante coagulado a menos -25 grados centígrados para la determinación de Acs antinucleares y Acs antifosfolípidos específicos (IgG anticardiolipina).

Técnicas de laboratorio

Anticuerpos antinucleares (ANAS)

Se procesaron por técnica de radioinmunoanálisis (Kallestand Diagnostics, Inc), a través de la cual los anticuerpos presentes en el suero del paciente se unen a los antígenos del sustrato (línea celular Hep-2). Posterior a un lavado de la lámina para eliminar el exceso del suero se adiciona el conjugado (anti IgG marcado con isocianato de fluoresceína), el cual también se lava y se observa al microscopio a una longitud de onda de 480-490 nm. La observación de un patrón específico de fluorescencia en el sustrato indica la presencia de autoanticuerpos en la muestra analizada. En el caso de ser positivo se realizarán diluciones al doble a partir de 1:40; el título final será aquel en el cual no se observe patrón de fluorescencia.

Anticuerpos anticardiolipina (ACA IgG)

Se utilizó una técnica de inmunoensayo (Sigma Diagnostics SIA TM Anti-cardiolipin kit). El suero del paciente previamente diluido en PBS más albúmina se coloca en las microplacas para incubar, donde si existen anticuerpos, se unen con el antígeno purificado que se encuentra en estas. Las microplacas son posteriormente lavadas para remover el exceso de la muestra y hacer una segunda incubación con el conjugado anti IgG humana marcado con fosfatasa alcalina, el cual se une al complejo antígeno-anticuerpo; el exceso de conjugado se remueve con un siguiente lavado. La enzima sustrato se

adiciona a la placa la cual es hidrolizada a un producto coloreado (p-nitrofenol) por acción de la fosfatasa. La reacción es luego frenada y se lee en un microlector a 405 nm. La intensidad del color es proporcional a la concentración de anticardiolipina presente en el suero del paciente. Se consideran niveles positivos cifras mayores o iguales a 20 GPL units/mL.

Métodos estadísticos

Se utilizaron pruebas de Chi-cuadrado (ANOVA, Kruskal Wallis H, Fisher exact-1 tailed) para el análisis de los datos. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Se reunió un total de 71 pacientes de las cuales 46 formaron el grupo a estudio de embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo (Preeclampsia y eclampsia) y 25 pacientes formaron el grupo control de pacientes embarazadas sanas.

Dentro de los grupos analizados (de casos y controles) no se encontraron diferencias de edad. Mientras en el grupo de pacientes hipertensas el promedio de edad fue de 22.2 (rango entre 15 y 36) en el grupo de control fue de 21.9 (rango entre 15 y 37). Tabla 1.

El porcentaje de primigrávidas en el grupo de estudio fue de 65% y en el grupo control de 56%, no siendo significativa esta diferencia. Tabla 1.

Se encontró diferencia significativa entre casos y controles en cuanto a la edad gestacional promedio a la cual se desembarazaban las pacientes, siendo de 36.1 semanas para pacientes hipertensas y de 38.4 para pacientes controles ($P=0.001$, K W). Tabla 1.

Tabla 1

	Preeclámpticas n=46	Sanas n=25	Significancia
Edad (Años)	22.2	21.9	p=0.85
Primigravidez (No.)	30	14	p=0.44
E. Gestac. (semanas)	36.1	38.4	p=0.01

En cuanto al resultado neonatal, se encontró diferencia significativa en el peso y talla promedio al nacer. En los recién nacidos hijos de pacientes hipertensas el peso promedio fue de 2451 gms contra 3015 gms de los recién nacidos hijos de madres controles ($p=0.0004$, KW). La talla promedio al nacer de los recién nacidos hijos de madres hipertensas fue de 46.4 cms mientras que los recién nacidos hijos de madres controles fue de 49.3 cms. ($p=0.001$, KW). Tabla 2.

La presencia de retardo de crecimiento intrauterino, estuvo presente en el 23% de recién nacidos hijos de madres hipertensas y en ninguno de los recién nacidos hijos de madre control. ($p=0.008$, Test de Fisher). Tabla 2.

La presencia de apgar al minuto menor o igual a seis se presentó en el 23% de los recién nacidos de madres con

enfermedad hipertensiva del embarazo, y en ninguno de los recién nacidos hijos de madres de control. ($p=0.008$, Test de Fisher). Tabla 2. No se registraron valores de apgar menores de 7 a los 5 in, ni tampoco muertes perinatales tanto en casos como en controles.

Tabla 2

	Preeclámpticas n=46	Sanas n=25	Significancia
Peso (gms)	2451	3015	$p=0.0004$
Talla (cm)	46.4	49.3	$p=0.001$
RCIU (No.)	10	0	$p=0.008$
Apgar 1 \leq 6 (No.)	10	0	$p=0.008$

En ninguna paciente del estudio se detectó la presencia de anticuerpos antinucleares.

No se encontró valores positivos ni diferencia significativa entre los niveles de IgG anticardiolipina entre los grupos de casos y controles ($p=0.55$, ANOVA).

Entrando a analizar el grupo de casos, y tomando como niveles superiores la mitad de lo establecido como niveles positivos para IgG anticardiolipina (10u GPL), se observó la presencia de Síndrome de HELLP en el 80% de pacientes preeclámpticas con niveles mayores o iguales a 10 u GPL y sólo en el 19.5% de pacientes hipertensas con niveles menores a 10 u GPL ($p=0.01$, Test de Fisher). No se observó relación entre presencia de eclampsia ($p=0.5$, Test de Fisher), abrupción de placenta, falla renal y niveles mayores de anticuerpos anticardiolipina.

Tabla 3
NIVELES DE IgG ANTICARDIOLIPINA EN
PACIENTES PREECLAMPTICAS

	≥ 10 uGPL n=5	< 10 uGPL n=41	Significancia
S Hellp (No.)	4	8	$p=0.01$
Eclampsia (No.)	1	8	$p=0.5$
B.P.N. (No.)	4	17	$p=0.1$
RCIU (No.)	3	3	$p=0.01$
Apgar 1 \leq 6 (No.)	3	7	$p=0.06$

Con respecto a los recién nacidos, no se encontró diferencia entre la presencia de bajo peso al nacer y niveles de IgG anticardiolipina mayores o iguales a 10 u GPL ($p=0.12$, Test de Fisher). En cambio, se presentó RCIU en el 60% de recién nacidos hijos de pacientes hipertensas con niveles de IgG anticardiolipina mayores o iguales a 10 u GPL, contra un 7.3% de los hijos de pacientes hipertensas con niveles menores a 10 uGPL ($p=$

0.01, Test de Fisher). Así mismo, se observó una tendencia a que los recién nacidos hijos de madres hipertensas con niveles de anticardiolipina mayores o iguales a 10 u GPL tuvieran apgar menor de 6 al minuto en un mayor porcentaje que aquellos hijos de madres hipertensas con cifras menores a 10 uGPL (60% contra 17%), aunque es una diferencia que no alcanza a ser significativa ($p=0.06$, Test de Fisher). No se encontró diferencia en los valores de apgar a los 5 minutos.

En el presente estudio no se demostró mortalidad materna.

Discusión

Hay que aclarar, que los resultados arrojados por el presente estudio no permite obtener conclusiones de variables como edad o paridad, ya que se tomaron grupos similares en estos dos aspectos para poder comparar específicamente las variables de tipo inmunológico.

En razón de la severidad del trastorno hipertensivo inducido por el embarazo y las complicaciones derivadas del mismo, las pacientes preeclámpticas se desembarazaron en un 50% por debajo de la semana 36, mientras que las pacientes embarazadas sanas se desembarazaron en un 75% por encima de la semana 38.

Lógicamente, esta clara diferencia se ve reflejada en el peso y talla de los recién nacidos.

Como era de esperar, se encontró una importante diferencia a favor de la presencia de complicaciones neonatales como presencia de RCIU y cifras de apgar menores de 6 al minuto en hijos de pacientes preeclámpticas que en hijos de embarazadas sanas.

El hecho de que todos los ANAS hayan sido negativos, descarta la elevación de anticardiolipina secundaria a enfermedades del colágeno, específicamente Lupus eritematoso sistémico.

En razón de los resultados obtenidos, podemos concluir que no se observaron niveles positivos de IgG anticardiolipina, ni diferencia significativa entre casos y controles; motivo por el cual aunque se han demostrado mecanismos fisiopatogénicos e histopatológicos comunes que conllevan o son el reflejo de afectación endotelial, son entidades patogénicas independientes y menos se podría hablar de relación de causalidad entre ellas.

Sin embargo, es importante la observación de como, en forma comparativa, se presentaban mayores niveles de IgG anticardiolipina entre pacientes preeclámpticas con mayor tipo de complicaciones (Síndrome de HELLP) y resultado neonatal adverso (presencia de RCIU), lo que hace suponer que estos niveles mayores encontrados pueden constituirse en el reflejo de la mayor agresión endotelial que presenta la enfermedad en estos pacientes.

Sería importante, la realización de estudios con mayor número de casos y determinación de otras epítipes de antifosfolípidos para poder concluir en forma definitiva al respecto. De igual forma, la realización de estudios prospectivos en pacientes que inician su embarazo permitirían establecer el valor pronóstico de estos niveles de anticuerpos anticardiolipina en pacientes que posteriormente desarrollarán preeclampsia.

BIBLIOGRAFIA

1. Carreras L., Machin S., Deaman R et al. Arterial thrombosis intrauterine death an lupus anticoagulant: Detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 1981; 1244.
2. Hadi H., Treadwell E. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in pregnancy: a review. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1990; 45(11): 780-785.
3. Branch W., Andres R. Digre K. The association of Antiphospholipid Antibodies with severe Preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73: 541.
4. El Roeiy A., Myers S., Gleicher N. The relationship between autoantibodies and intrauterine growth retardation in hypertensive disorders of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164: 1253-1261.
5. Sletnes K., Wisloff F., Narve M., Dale P. Antiphospholipid antibodies in preeclamptic women: relation to growth retardation and neonatal outcome. *Acta Obstet. Gynecol. Scand* 1992; 71: 112-117.
6. Scott R. Anticardiolipin antibodies and preeclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 94: 604-605.
7. Lockwood C. y cols. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am. J. Osbtet. Gynaecol.* 1989; 161: 369-373.
8. Lynch A y cols. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 470-475.