

11217

38
23

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POST-GRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1o. DE OCTUBRE

**RELACION ENTRE TOXEMIA Y ANTICUERPOS
ANTIFOSFOLIPIDOS**

TESIS DE POST-GRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA EXPECIALIDAD DE:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DR. GILBERTO LUIS EDWARDS SMITH

México, D. F.,

1996.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



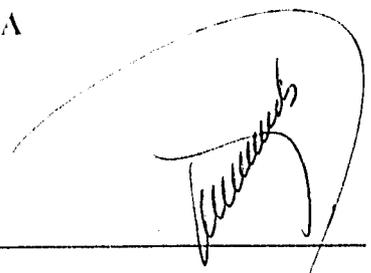
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

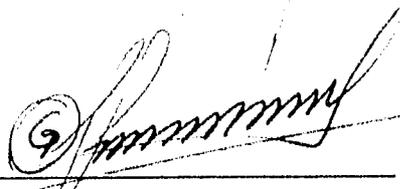
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

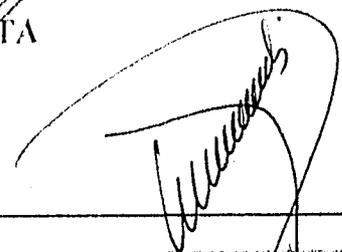
DR. JULIAN COVARRUBIAS DE LA MOTA
TITULAR DEL CURSO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



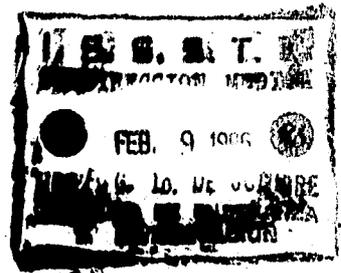
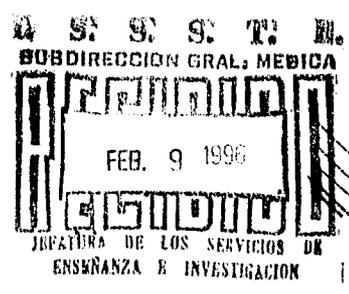
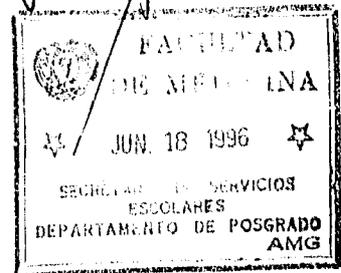
DR. HORACIO OLVERA HERNANDEZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION



DR. JULIAN COVARRUBIAS DE LA MOTA
ASESOR DE TESIS



DR. ARNULFO NAVA ZAVALA
REUMATOLOGO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ
CO-ASESOR



INDICE

	Página
• Resumen	1
• Summary	1
• Introducción	2
• Definición y Clasificación	3
• Incidencia	4
• Etiología y Etiopatogenia	5
• Aspectos Inmunológicos	5
• Material y Método	7
• Resultados	8
• Discusión	9
• Conclusión	10
• Gráfica	11
• Bibliografía	15

RESUMEN

En un estudio prospectivo, transversal y descriptivo en el H.R: 1º de Octubre del INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE), se encuestaron y analizaron muestras sanguíneas de 24 pacientes con toxemia, captadas en 2 meses (Marzo y Abril 1995), con la finalidad de comprobar la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos(AaFL). Mediante técnica inmunoenzimática (ELISA), para la determinación de Anticardiolipina(ACL); Tiempo Parcial de Tromboplastina(TPT), para detectar en forma indirecta la probable presencia de Anticoagulante Lúpico(AL), y Venereal Disease Research Laboratory(VDRL) "falso positivo" a sabiendas que no existen para los dos últimos una prueba específica y confiable a través del cual se pueda asegurar o no, su presencia en suero; teniendo que inferirlo por medio de las pruebas que en la actualidad se practican. Estadísticamente, la muestra (n) podría considerarse poco significativa, mas sin embargo, los resultados arrojan una valiosa información aún sin resultados de positividad para ACL y VDRL, los cuales son contrario a los esperados. Dos pacientes de las 24 (8.33%), presentaron TPT con tiempos alargados de 7 segundos o mas sobre el valor de referencia.

Cabe mencionar que las mujeres con un trastorno de autoinmunidad como el Síndrome Antifosfolípido Primario, pueden observar una frecuencia aumentada de la Enfermedad Arterial Hipertensiva del Embarazo (EAHE); y no necesariamente las pacientes con EAHE van a ser portadoras de dicho síndrome.

SUMMARY

In a prospective, transversal, and descriptive study wich took place in 1º de Octubre regional hospital of THE SECURITY AND SOCIAL SERVICE FOR GOVERNMENT EMPLOYEES. 24 toxemic patients in two months lapse(March and April 1995), were pooled and blood tested with the object to proof the presence of anti-phospholipid antibodies (AI), with the help of an immune-enzimatic tecnic (ELISA) to search for anticardiolipine (ACL), Partial Thromboplastine Time (PTT), and, in an indirect way, for Lupic anticoagulant (LA) and Venereal disease research laboratory (VDRL) "false positive", with the acknowledgegment that they're no specific nor trusting test for LA or VDRL "false positive" in wich we may assure or not its presence in serum.

We may infer throughout the test practiced in the present time. Statistically, the sample or universe (n), could be considered slighlly significant. Nevertheless, the results arises a valuable information though without positivity for ACL, wich were contrary to our belief. We have to mention that women with primary antiphospholipid antibodies syndrome, may observe an increase frequency of arterial hypertension during the pregnancy; and not necessary the patients with arterial hypertension during pregnancy may develop such syndrome.

INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos del embarazo, además de ser una de las complicaciones más frecuentes de la gestación, constituyen también una causa importante de muertes maternas y perinatales a nivel mundial. En los últimos 10 años han sucedido progresos notables en los conocimientos de la fisiopatología, detección temprana, diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipertensión durante el embarazo después de la semana 20, y los primeros 14 días del puerperio.

La toxemia, es una de las tres primeras causas de morbimortalidad perinatal. La etiología es desconocida. Se han señalado diversos factores para explicarla; ninguno confirmado. Algunas teorías vigentes incluyen un trastorno inmunitario, genético o de placentación anormal.¹

Desde 1902, fue propuesto el concepto de que la preeclámpsia-eclámpsia podría ser de origen inmunitario^{2,3}. Orientación que en la actualidad está siendo tomada en consideración de manera importante de acuerdo al vasto número de estudios al respecto. Los AaFL, son anticuerpos asociados a Lupus Eritematoso Sistémico principalmente. Los AaFL asociados a sífilis probablemente reconocen diferentes epítopes, ya que parecen reaccionar preferentemente con fosfolípidos neutros (zwiteriónicos) y son inhibidos por cardiolipinas como parte del antígeno del VDRL (cardiolipina, colesterol, y fosfatidilcolina). La identificación del epítope en el fosfolípido aún no es clara, pero se han encontrado componentes importantes, como el grupo fosfodiéster y la cabeza polar cargada negativamente. También la longitud de la cabeza y el grado de saturación parecen influir, ya que los AaFL de LES (lupus Eritematoso Sistémico), se unen mejor al fosfatidilglicerol con 18 átomos de carbono y un doble enlace por cadena (C18:1) que a fosfatidilglicerol con C16:0, C14:0 o, a C12:0. Se ha descrito la participación de una glucoproteína sérica en la reacción de ACL con cardiolipinas (CL) en el ensayo inmunoenzimático de fase sólida (ELISA)⁴, se trata de una Beta-2-glicoproteína I (B₂GPI), que es una cadena sencilla de 50 kd compuesta por 326 aminoácidos y cuya concentración en el plasma humano es de aproximadamente 200 microgramos/mL, y se considera como un cofactor sérico que favorece la unión a fosfolípidos de los AaFL de pacientes con enfermedades autoinmunes, pero no los AaFL de los pacientes con enfermedades infecciosas.

Se sabe que la B₂GPI, es inmunogénica por sí misma y que su unión con cardiolipina, probablemente modifica estructuralmente la molécula de fosfolípido resultando en un epítope inmunogénico que estimula la formación de AaFL.^{5,6}

Se ha propuesto que la actividad patogénica de los AaFL podría estar relacionada a procesos de la coagulación dependientes de fosfolípidos, incluyendo la activación y agregación plaquetaria, la coagulación plasmática y la función de las células endoteliales (CE), esta última determinante en el equilibrio de las vías procoagulantes y fibrinolíticas.

Una de las líneas de investigación es en relación a los AaFL, ya que en diferentes estudios, se ha observado un aumento en las cifras en suero en mujeres toxémicas; relación que en la presente investigación deseamos analizar.

DEFINICIÓN

Se define pues la toxemia gravídica, como un padecimiento que complica frecuentemente al embarazo mayor de 20 semanas, o al puerperio (no mayor de 14 días), que se caracteriza por hipertensión arterial, edema, y proteinuria (mayor de 300 mg/l); en casos severos, convulsiones o estado de coma. Se ha visto que aumentan considerablemente en primigestas jóvenes, en mujeres con antecedentes familiares de toxemia y embarazos vinculados con una mayor masa trofoblástica. Ejemplo: embarazo múltiple, Hidrops fetalis no inmune, etc⁷.

Los anticuerpos antifosfolípidos, son unas lipoproteínas que actúan contra fosfolípidos con carga negativa de la membrana celular plaquetaria y de eritrocitos y CE incluyendo la fosfatidilserina la cual tiene reacción cruzada con la cardiolipina, que no es, en sí misma, un constituyente de las paredes celulares.

La acción de los AaFL sobre las células endoteliales y de las células formes de la sangre, se ve condicionada a modificaciones de la membrana de éstas, ya que se trata de una estructura asimétrica, y los fosfolípidos aniónicos se encuentran en el seno de la misma por lo que es necesario la activación de las células o el daño directo de la membrana, para que se expongan los fosfolípidos aniónicos reconocidos por los AaFL. Sin embargo, se ha demostrado que los AaFL pueden unirse a plaquetas intactas.³

Sin embargo, los fosfolípidos cargados negativamente, por lo regular no son expresados en la superficie de la pared celular de eritrocitos ni plaquetas ya que de lo contrario induciría actividad procoagulante permanente.⁸

Se conocen 3 isotipos (IgG, IgM, e IgA). De la IgG, se conocen 4 subclases (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), capaces cada uno de ellos de formar complejos antígeno-anticuerpo.⁵

CLASIFICACION

Existen diversas propuestas para diferenciar y englobar a los trastornos hipertensivos que ocurren durante la gestación. El comité de terminología del COLEGIO AMERICANO DE GINECOLOGOS Y OBSTETRAS (Hugues 1972), adoptó las definiciones de hipertensión en el embarazo propuestas por el COMITE AMERICANO DE SALUD MATERNA que se describe a continuación:

I.- Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarzo (EHAE), la cual aparece después de la semana 20 del embarazo hasta los primeros 14 días del puerperio.

a) Preeclámpsia

leve

severa

b)Eclámpsia.

II.- Enfermedad Vascular Crónica Hipertensiva del Embarazo (Hipertensión Esencial)

a) sin toxemia sobreagregada (no hay exacerbación de la hipertensión, ni la aparición de proteinuria.

Hipertensión comprobada antes del embarazo.

Hipertensión descubierta durante el embarazo (antes de la semana 20 de gestación)

b) con toxemia sobreagregada en la que existe exacerbación de la hipertensión y aparece proteinuria.

III.- Toxemia recurrente.

IV.- Toxemia no clasificada (datos insuficientes para hacer diagnóstico preciso)⁷.

Esta clasificación ha sido confirmada por el llamado NATIONAL HIGH BLOOD PRESURE EDUCATION WORKING GROUP REPORT (1990).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su serie de publicación técnica número 158 publicada en 1987, concuerda netamente con la clasificación propuesta por THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR THE STUDY OF HIPERTENTION IN PREGNANCY (ISSHP), publicada en 1968.

Los grupos en los que se presenta con mayor frecuencia esta entidad son:

Primigesta joven (menor de 20 años).

Primigesta añosa (mayor de 35 años).

Gran múltipara.

Embarazada trabajadora (obrera).

Embarazos múltiples.

Embarazos con polihidramnios.

Mujer desnutrida, anémica, o hipoproteinéica.

Mujer cardiópata, nefrópata, o con hepatopatías.

Mujer con hipertensión crónica, neumopatías, o diabetes mellitus.

Mujer con antecedentes de toxemia, o muerte fetal inexplicable.

Mujer con historia familiar de hipertensión crónica.

Mujer con antecedente familiar de toxemia.

Enfermedad trofoblástica.

Mujer con Síndrome Antifosfolípidos Primario.

Mujer con isoimmunización al Rh (Hidrops fetalis).

INCIDENCIA

1.- Del 6 a 8% de las mujeres embarazadas presentan preeclámpsia, siendo esta la mayoría de las veces una enfermedad de primigestas (85%).

2.- Se presenta en 14 al 20% de mujeres con gestaciones múltiples, y en 30% de mujeres con anomalías uterinas graves.

3.- Afecta al 25% de mujeres con hipertensión crónica, nefropatía crónica o ambas.⁹

4.- Las mujeres con enfermedades graves repetitivas durante el embarazo, muy probablemente tienen una tendencia genética que comprende un gen recesivo.¹⁰

En México, la frecuencia oscila alrededor del 8% correspondiendo el 1.75% a eclámpsia, el 3.75% a preeclámpsia severa, y el 94.5% a preeclámpsia leve¹¹

Otras series demuestran una incidencia de eclámpsia que va del 0.05% a 0.2% de todos los partos y del 3.6% en embarazos múltiples; con respecto al inicio de las convulsiones, el 73% ocurren antes del parto, y el 27% durante el puerperio, siendo el 85% en primigrávidas, y el 15% en mujeres con más de un embarazo, predominando en la raza negra hasta en un 80%¹²

ETIOLOGIA

Existen múltiples teorías tratando de explicar la etiología de la preeclámpsia, por lo que se denomina la enfermedad de la teorías. Lo que es un hecho, es que se trata de una enfermedad propia de la mujer embarazada o en puerperio (hasta los primeros 14 días), y que hasta la fecha, no se ha encontrado en algún modelo animal satisfactorio para estudiarla. No se desarrolla bajo ninguna otra circunstancia más que en el embarazo. El trofoblasto es un "*sine qua non*" del padecimiento.¹³

ETIOPATOGENIA

Un elemento clave para conocer la causa y etiopatogénia de la preeclámpsia lo constituye el lecho uteroplacentario. El tejido del trofoblasto tiene la particularidad de emigrar en dos fases hasta las arterias espirales de la madre y desplaza la estructura elástica muscular de ellas. Esta migración se completa hacia la semana 20 de gestación, ya que antes la Hormona Gonadotropina Coriónica (HGC) evita el rechazo del aloinjerto^{14.15} El defecto observado en la toxemia, es la falta de invasión de los trofoblastos en las arterias espirales o la invasión incompleta de ellas, lo cual puede ser considerado un defecto congénito.

ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LA TOXEMIA

El concepto de que la toxemia puede ser un trastorno inmunitario, fue propuesto por primera vez en 1902, y desde entonces, muchos informes sugieren que es producida por una respuesta inmunitaria anormal al reto antigénico por el aloinjerto placentario. Diversos estudios proponen que un enlace entre el sistema inmunitario y la preeclámpsia, puede ser un estado de desequilibrio entre la relación de anticuerpos de bloqueo materno (aloanticuerpos) y carga antigénica fetal. Como resultado de tal hipótesis, una producción pobre o nula de anticuerpos bloqueadores o un exceso de carga antigénica fetal, pudieran producir la aparición de la preeclámpsia.^{16.17} En el Hospital de Gineco-Obstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), El Dr. Cajiga y cols. estudiaron 60 placentas en igual número de pacientes. 30 de ellas con toxemia, y 30 de un grupo control, en los cuales se utilizaron marcadores inmunohistoquímicos y se comparó la cantidad de histiocitos encontrados. El resultado del

estudio fue un decremento en la cantidad de histiocitos directamente relacionados con la severidad de la toxemia^{14,15}.

Se sospecha a través de varios estudios que las alteraciones desencadenantes de la enfermedad toxémica, se debe a la acción de anticuerpos antifosfolípidos, los cuales son un conjunto de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos cargados negativamente donde se reconocen a tres:

Anticoagulante lipídico.

Anticuerpo anticardiolipina.

VDRL falso-positivo.

Inicialmente encontrado en el Lupus Eritematoso Sistémico, y observado en la actualidad en una amplia gama de padecimientos donde se encuentran los anticuerpos antifosfolípidos (Aafl).

Desde el punto de vista ginecológico, los Aafl, se han asociado a abortos habituales, retardo en el crecimiento intrauterino, trombosis, infartos placentarios, e hipertensión asociada al embarazo (relación que nos ocupa en el presente estudio).

Se ha postulado que la actividad patogénica de los Aafl, podría estar relacionada a interacciones con los procesos de coagulación dependientes de fosfolípidos, incluyendo la activación y la agregación plaquetaria, la coagulación plasmática y la función de las células endoteliales (CE), que es determinante en el equilibrio de las vías procoagulantes y fibrinolíticas^{5,8,18}.

Al parecer la formación de Aafl, ha tenido muchas teorías; algunas de ellas postulan que un daño inicial en la estructura lipídica *"in vivo"*, ocasiona el daño a la estructura de fosfolípidos de membrana y que origina la formación de anticuerpos o neoantígenos¹⁹.

Otras teorías, hablan de una activación policlonal de células "B"; la existencia de una sustancia antígenica de gran peso molecular, un defecto en la organización de isotipos así como un defecto en la función de células "T"; todo lo anterior aunado a una predisposición genética.

La posibilidad de reacción y quizá de daño celular mediado por Aafl, se lleva a cabo de la siguiente manera:

1.-Mediante interacción con procesos de la coagulación

a)inhibición de la producción de prostaciclina por las células endoteliales por interferencia de Aafl, impidiendo la liberación de Ac. Araquidónico de los fosfolípidos de membrana.

b) interferencia de la función de la trombomodulina, inhibiendo así la formación dependiente de fosfolípidos del complejo formador de la "PCA" y del complejo inhibidor de los factores. Estos complejos son análogos del complejo de protrombinasa, que inhibido por anticoagulantes lipídicos^{5,20}, surgiendo un desequilibrio en el sistema fisiológico del Ac. Araquidónico que interviene de manera importante en la génesis de la toxemia. Dicho cambio en el desarrollo dentro de las arterias espirales, sienta las bases de un mecanismo por el cual se inicia la lesión en las "CE", con la producción de mitógenos y la disminución de prostaciclina y el incremento en el tromboxano A-II, vasoconstrictor y proagregante plaquetario²¹.

La producción placentaria de prostaciclina, disminuye significativamente, y como consecuencia hay una menor dilatación del árbol cardiovascular con un equilibrio

relativamente mayor del elemento vasoconstrictor que es el tromboxano, lo cual probablemente contribuye a la vasoconstricción. Estos cambios graduales y sutiles culminan en una alteración de radioactividad cardiovascular y la aparición final de la hipertensión²².

2.-Reactividad con superficies celulares.

Los Aafl, pueden reaccionar con los fosfolípidos de carga negativa de las paredes plaquetarias y eritrocitarias, incluyendo fosfatidilserina, la cual tiene reacción cruzada con cardiolipinas, y no es en sí misma un constituyente de las paredes celulares. Sin embargo los fosfolípidos cargados negativamente, por lo regular no son expresados en la superficie de la pared celular de eritrocitos ni plaquetas, ya que de lo contrario, inducirían actividad procoagulante permanente

El TPT es una evaluación de la vía intrínseca de la coagulación y se refiere al tiempo necesario para que el plasma forme coágulos de fibrina después de la adición de un agente de contacto como el Caolín, fosfolípidos o Calcio; el TPT, es anormal cuando hay deficiencia de cualquier factor excepto del factor VII o XIII. En los casos de deficiencia de los factores de la coagulación, el TPT se corrige al agregar plasma normal.

El TPT en presencia de ACL, muestra una diferencia de 7 segundos o mas con respecto a controles normales²³, la sensibilidad de este ensayo aumenta si se sustituye la solución salina por fosfolípidos con o sin Caolín. El uso de TPT como una de las pruebas de detección de ACL es aceptado, sin embargo las diferentes metodologías usadas restan sensibilidad a las pruebas y hay gran variabilidad entre laboratorios^{24,25}.

El tiempo de protrombina, suele no alterarse en presencia de ACL.

Se ha intentado usar otras pruebas más sensibles tales como la trombocinematografía que mide la formación de fibrina en la prueba de TPT, pero debe tomarse con reserva y apoyarse con otras pruebas como la detección de Aafl por métodos inmunoenzimáticos (ELISA)

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal para determinar si existe relación entre la presencia de AaFL en suero de las pacientes seleccionadas con enfermedad toxémica.

Tomando como lapso de tiempo 2 meses (del 1º de MARZO al 30 de ABRIL de 1995), para el fin de encuestar (ver anexo) a pacientes atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del H.R. 1º de Octubre del (ISSSTE), donde se les diagnosticó enfermedad toxémica, y a las que una vez corroborado el diagnóstico, se obtuvo una muestra única de sangre de 20cc, de los cuales se dividieron en tubos de laboratorio de la siguiente manera:

- 2.5cc en tubo con anticoagulante para Biometría Hemática (BHC)
- 2.5cc en tubo con anticoagulante para Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT)
- 5cc para la determinación de "VDRL"
- 10cc para la determinación de Ac. anticardiolipina (ACL).

Los 3 primeros serán procesados en el laboratorio del H.R. 1º de Octubre (ISSSTE). En forma automatizada mediante un procesador "COULTER" modelo STKS " para las BFC. Un procesador "INSTRUMENT LABORATORY modelo ACL 200" para muestras de TPT. Para el VDRL mediante el procesamiento manual por químicos y técnicos laboratoristas con reactivos de aglutinación rápida "DIAGNOSTIC PASTEUR (VDRL LATEX PASTEUR)".

La determinación de ACL, se realizó con la colaboración de químicos del INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (INC) "IGNACIO CHAVEZ", con el suero previamente centrifugado a 5000 RPM durante 20 minutos, y separado del precipitado mediante pipeta; sellados los tubos con lámina de parafina y congelados a menos 20°C para su conservación hasta la fecha de su procesamiento el cual se realizó mediante técnica de ELISA de acuerdo a la descripción de "Gharavi AE, y cols."²⁶, con modificaciones descritas por "Nava y cols." ²⁷.

El procedimiento consiste en :

- 1- sensibilizar placas con micropozos (NUNC) con 1500 ng/pozo de cardiolipina disuelta en etanol dejándolo secar en sistema de vacío con atmósfera inerte durante 24 horas.
- 2- bloquear con 300 microlitros/pozo de amortiguador salino de fosfatos 10mM, pH 7.4 conteniendo suero de bovino neonato al 10% (PBS.SBN), e incubar 2 horas a temperatura ambiente.
- 3- lavar 4 veces con amortiguador salino de fosfato 10 mM, pH 7.4, PBS 300 microlitros/pozo/lavado.
- 4- añadir por triplicado 100 microlitros de la dilución 1:100 del suero de la paciente en PBS.SBN e incubar 1 hora a temperatura ambiente.
- 5- lavar 4 veces con amortiguador salino de fosfato 10mM, pH 7.4, PBS 300 microlitros/pozo/lavado.
- 6- añadir anti - IgG humana (1:1000) conjugado a peroxidasa (hecho en cabra), e incubar 1 hora a temperatura ambiente.
- 7- lavar cuatro veces según se especifica en el punto 5.
- 8- añadir solución de ortofenilendianina y peróxido de hidrógeno e incubar 15 minutos. La reacción es suspendida con ácido sulfúrico 2N.
- 9- leer a 490 nm. de longitud de onda de luz en un fotómetro automatizado (MicroELISA Reader. Dynatech)

Se utilizó como punto de corte para positividad el promedio + 5DS (Desviación Standard) de los valores obtenidos de sujetos clínicamente sanos (0.21 DO).

RESULTADOS

Considerando los resultados de los anticuerpos antifosfolípidos, tenemos que de la población general de toxemica encontradas en el periodo de tiempo mencionado para dicho estudio fue de 24; cuyas edades oscilaron entre 16 y 46 años, con una Media Aritmética (MA) de 31.9 años, una Moda (MO) de 29 y 39. (Gráfica 1)

Como dato de interés se observó que de la población total, 7 eran primigestas (29.17%), con una "MA" de 28.57 años y una Media (M) de 28, "MO" 27.

El 100% de la población, no poseía antecedentes personales de trombosis, trastornos de la coagulación, y/o trastornos de la colágena.

En cuanto al antecedente de abortos, se observó que el 16.67% (4) de las pacientes habían tenido esta experiencia desconociendo la causa. "MA" de 29.

De esta misma población, el 8.3% (2) pacientes refirieron haber tenido un producto óbito, y cuya "MA" es de 33.

Con respecto a la enfermedad toxémica en embarazos anteriores, el 16.67% (4) de las pacientes, refirieron haberla padecido sin mayores complicaciones (cálculo estadístico similar al de las pacientes con aborto previo).

Al investigar la influencia de los anticuerpos antifosfolípidos en la coagulación así como en la cuenta de las plaquetas, se encontró que 37.5% (9) de las pacientes presentaban cifras de plaquetopenia; 6 (25%) de ellas por debajo de 100000.

De las nueve pacientes en este grupo, se encontró relación entre la edad de las mismas y la severidad del padecimiento; siendo de este grupo la más joven de 16 años y las demás (5), entre 33 y 41 años con una sola excepción de una mujer de 26 años. (Gráfica 2)

En 7 de las 9 pacientes se llegó al diagnóstico de toxemia severa, encontrándose relación entre la severidad del cuadro y la cuenta plaquetaria; (esto con un probable valor pronóstico) (Gráfica 3). Es decir, a aquellas clasificadas como severa de acuerdo al estudio del "Colegio Americano de Gineco-Obstetras" y la "OMS", y con cuenta plaquetaria por debajo de 125000, presentaban peor pronóstico y una evolución tórpida, llegando el 67% de éstas a desarrollar lo que se conoce como "Síndrome de HELLP", en donde se encuentran alteraciones como hemólisis, enzimas hepáticas aumentadas, y cuenta plaquetaria reducida, además de las alteraciones conocidas en una toxémica severa, requiriendo atención en medicina crítica. Considerando únicamente a las primigestas, se obtuvo una muestra de 7 (29.2%) del total, con edades entre 16 y 39 años de edad una de las cuales 4 de ellas (57%), desarrollaron toxemia severa; de las anteriores, el 25% se les diagnosticó síndrome de HELP, requiriendo ser tratadas en la unidad de cuidados intensivos. El 49.2% (3) de las pacientes, con toxemia leve.

En cuanto a las mujeres con dos o más gestaciones (70.8%) que corresponde a 17 pacientes, con edades que oscilaron entre 23 y 46 años; el 29% de estas (5), se consideraron como toxemia severa, requiriendo 3 de ellas (17.6%) atención en la unidad de cuidados intensivos, mismas a las que se les diagnosticó síndrome de HELLP.

Para la determinación del Tiempo Parcial de Tromboplastina (TPT), 2 pacientes de la población (8.33%), presentaron cifras de TPT mayor de 7 segundos de las cifras normales. Es curioso observar como las dos únicas pacientes con TPT prolongado, son de las pacientes catalogadas como añosas y a las que se les diagnosticó toxemia leve, presentando una evolución favorable y terminación del embarazo con eutocia. (Gráfica 4)

Es necesario destacar que en el muestreo, en la población total, ninguna de las pacientes resultó con positividad a la prueba de ELISA, ni al VDRL "falso positivo". Cabe asimismo hacer mención, que a ninguna de las 24 pacientes al momento del estudio (ni como antecedente personal), se le encontraron alteraciones de trombosis, enfermedades de la colágena, trastornos de la coagulación, y/o enfermedad venérea, que en algún momento dado hubiese podido alterar los resultados.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Por último hay que mencionar que todas las pacientes comprendidas en el presente estudio, durante su gestación o al momento de la interrupción del embarazo, se encontraban en el tercer trimestre.

DISCUSION

Las mujeres con AaFL parecen tener mayor riesgo de desarrollar preeclámpsia. Según los hallazgos de Branch y cols. encontraron en un grupo de 42 mujeres con preeclámpsia severa, 16% de positividad para para AaFL.²⁸ Mateo-Sanez y cols. en el Instituto Nacional de Perinatología (InPER), estudiaron 140 mujeres de enero a septiembre de 1991; 70 con preeclámpsia severa y 70 normotensas; la frecuencia de la positividad para AaFL, fue de 5.71% (n=4), y de 2,85% (n=2) en los grupos de casos y controles respectivamente. No encontraron diferencias significativas de positividad en ambos grupos, tampoco hubo influencia en el curso clínico de la enfermedad. Por otra parte, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia N°3 del Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Cruz y colaboradores en 1992, estudiaron 35 mujeres con preeclámpsia severa, encontrando 37% de positividad para el Anticuerpo anticardiolipina (AaCL), presentándose en 57.10% entre las 37 y 40 semanas de gestación, 20% entre las 33 y 36 semanas, lo que coincide con reportes que indican que la aparición de esta asociación, sucede a finales del segundo trimestre y en el tercer trimestre.²⁹ En nuestro estudio, NO se encontró positividad para AaCL, ni a VDRL "falso positivo" a través de las pruebas de VDRL efectuadas. Aunque la muestra (n) probablemente no se considere significativa estadísticamente hablando, descubrimos en dos de las pacientes, tiempos alargados en sus TPT por 7 segundos o mas, lo que nos permite inferir la positividad para anticoagulante lúpico en ellas, arrojando un cálculo para nuestro estudio del 8.3% de positividad, lo cual estaría cerca de las cifras estadísticas de positividad similares a las descritas por otros estudios reportados en la literatura internacional.

CONCLUSION

Debido a los nulos resultados de positividad para ACL y VDRL, y bajos resultados para TPT, en el presente estudio comparativamente con otros a nivel internacional, se concluye que no es la presencia de los AaFL la desencadenante de la enfermedad toxémica, y que la reactividad vascular alterada y el daño endotelial encontrado en mujeres con EAHE severa, parten de un mecanismo distinto al que pretendíamos demostrar. Sin embargo cabe resaltar que las mujeres con un trastorno de autoinmunidad como el Síndrome Antifosfolípido Primario, pueden observar una frecuencia aumentada de EAHE; y no necesariamente las pacientes con EAHE van a ser portadoras de dicho síndrome. Se concluye además que no es lo ideal la determinación del TPT como prueba indirecta para detectar la presencia de anticoagulante lúpico, por lo que se deben redoblar esfuerzos para desarrollar una prueba inmunológica específica para tal fin, además de la estandarización de las mismas.

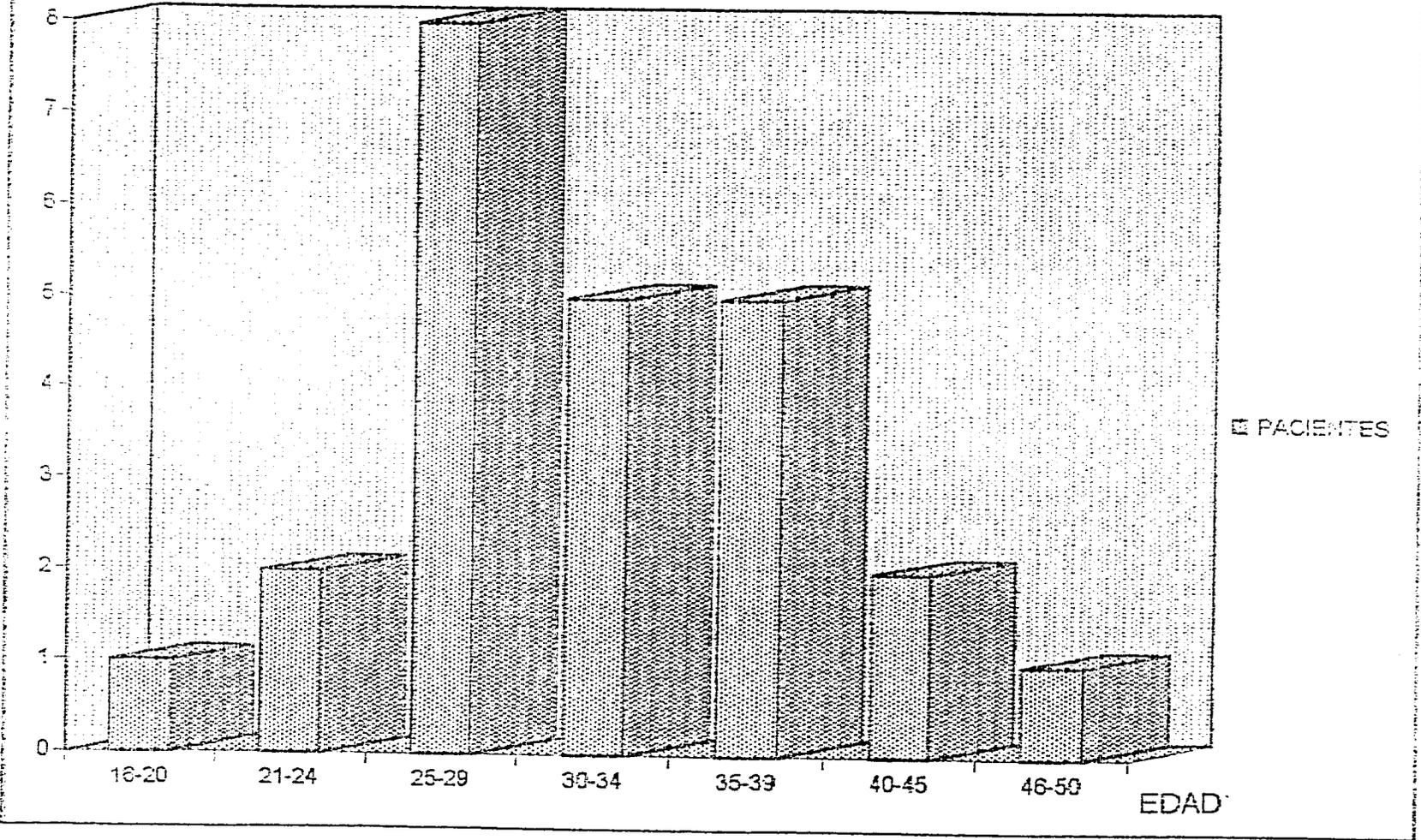
Se ha intentado usar otras pruebas más sensibles tales como la trombotinografía, que mide la formación de fibrina en la prueba de TPTA, pero deben tomarse con reserva y apoyarse con otras pruebas como la detección de AaFL por métodos inmunoenzimáticos (ELISA), la cual hasta el momento es la más confiable.

A pesar de la falta de estandarización de las pruebas para determinar la presencia de AaFL antes mencionadas, existen los lineamientos sugeridos por "Kingston Antiphospholipid Antibody study"³⁰, que consideramos de utilidad y son:

- prolongación de una prueba de coagulación dependiente de fosfolípidos (TPTA diluido o tiempo de coagulación con caolín, tiempo de coagulación con veneno de víbora de Russell).
- efecto anticoagulante que persiste después de mezclar el plasma del paciente con un volumen del plasma normal.
- inhibición del efecto anticoagulante al añadir en exceso fosfolípidos.

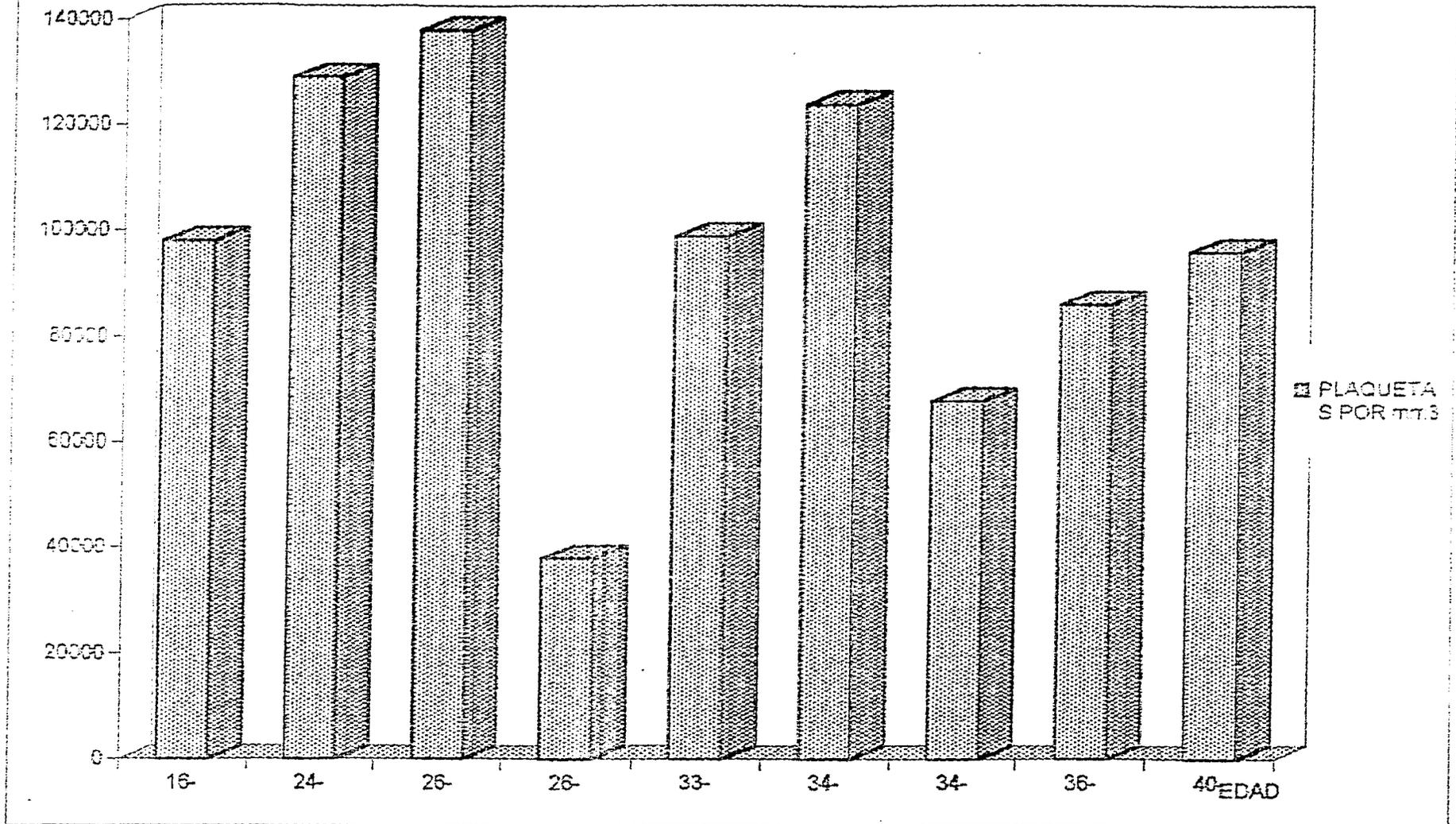
DISTRIBUCION DE LA POBLACION

GRAFICA 1



PACIENTES CON PLAQUETOPENIA POR GRUPOS DE EDAD.

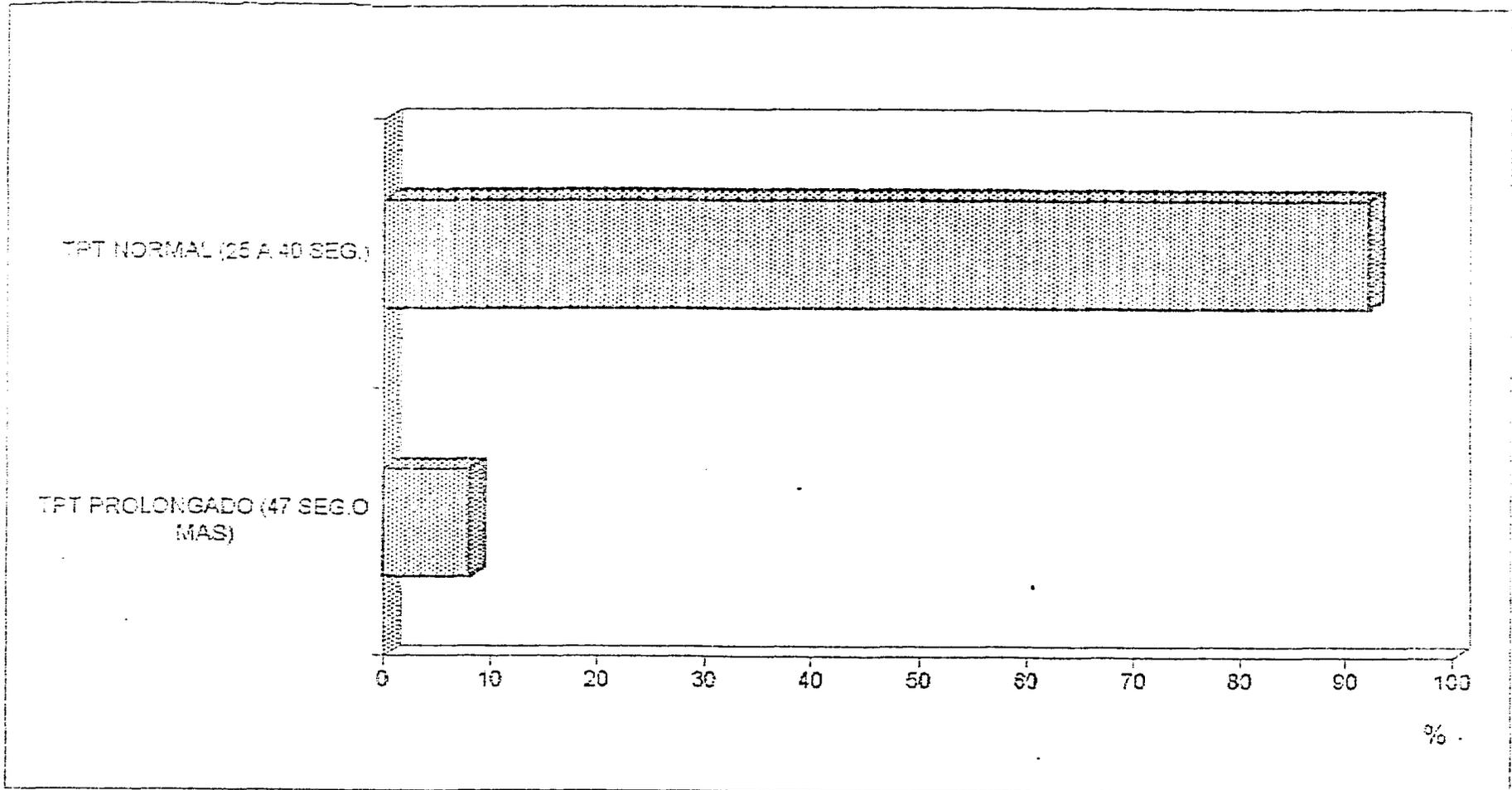
GRAFICA 2



Se observó que todas las pacientes con cifras plaquetarias inferior a 125000, presentaron toxemia severa

TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTIA DE LA POBLACION

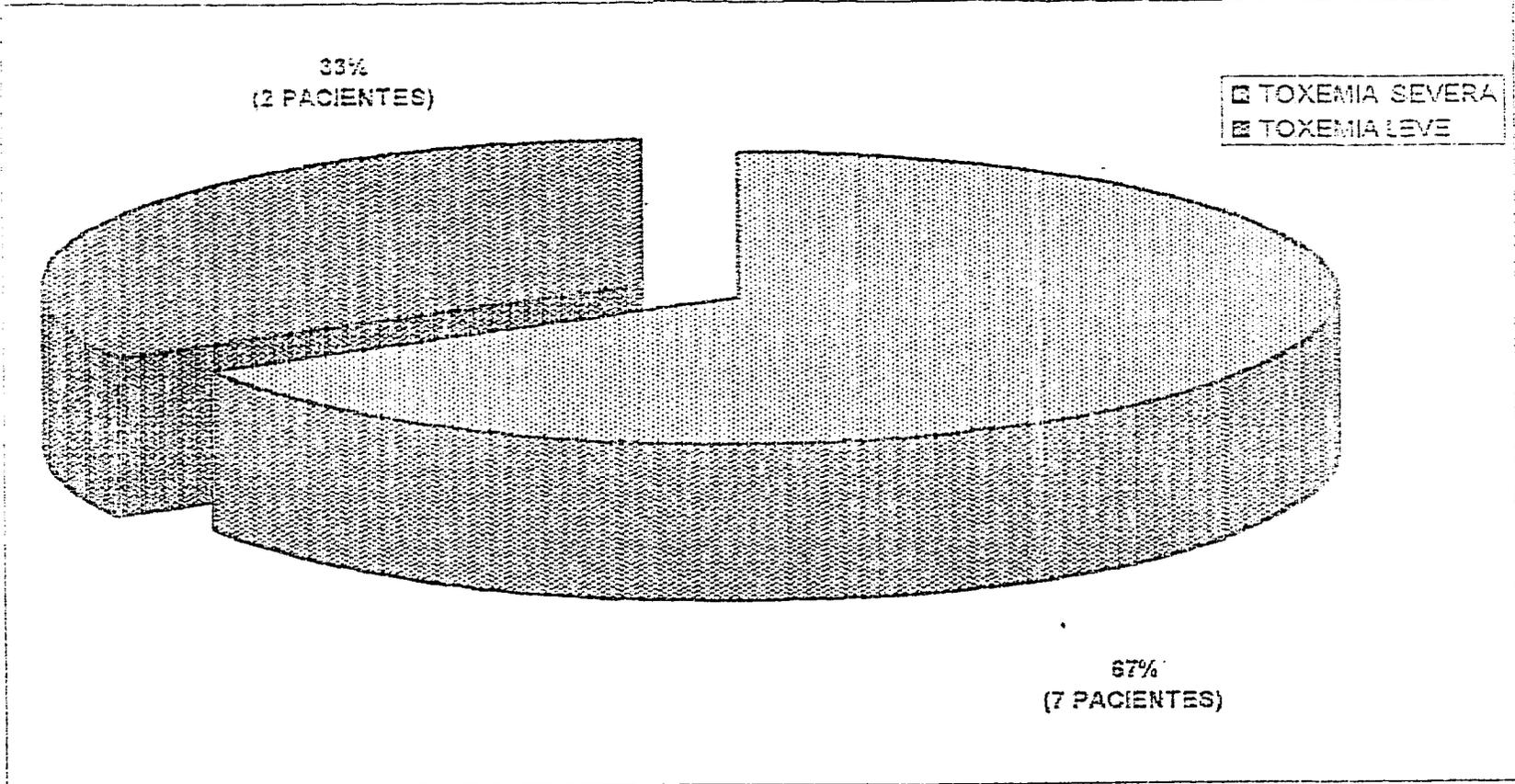
GRAFICA 3



VALORES DE REFERENCIA PARA TPT DE 25 A 40 SEG

PACIENTES CON PLAQUETOPENIA

GRAFICA 4



CUATRO DE ELLAS DESARROLLARON SINDROME DE HELLP

BIBLIOGRAFIA

1. Mateo SH, Vadillo OF, Andrade MR, Karchmer KS, Garcia GE. Extractos Placentarios de pacientes con enfermedad hipertensiva asociada a la gestación (EHAG), producen citotoxicidad in-vitro al endotelio vascular. *Ginec Obstet Mex* 1993;61 supp 1:43
2. Bañales JL, Gonzalez ME, Clark P, Reyes P. Anticuerpos anticardiolipina. Significado clínico y límites del método. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59:393-7
- 3...Leon S, Amigo MC, Casanova JM, Reyes P. El Síndrome de antifosfolípidos primario. Experiencia clínica en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez. *Arch Inst Cardiol Mex* 1991;61:149-155.
- 4...Galli M, Comfurius P, Massen C, Hemker HC, De Baets MH, Van Breda-Vriesman PJC et al. Anticardiolipin antibodies directed not to cardiolipin but to plasma protein cofactor. *Lancet* 1990;335:1544-7.13.
- 5...Nava A, Bañales JL, Mendoza F, Baltazares M, Selman M, Reyes P. Anticuerpos Antifosfolípidos. Aspectos Inmunoquímicos y Patogénicos. *Inst Nal de Enferm Resp.* 1994;7:325-30.
- 6...Luigi LA, Pier LM, Tincani A. B₂ Glycoprotein I and placental anticoagulant I in placentae from patients with antiphospholipid syndrome.
- 7...Nava L, Becerra M. Medicina en Ginecología, Obstetricia y Perinatología. *Hosp Ginecol Obstet N°3 Centro Med Nal La Raza IMSS.*
- 8...Alarcón-Segovia D. Pathogenetic Potential of Antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988;15:890-3.
- 9...ZuspanFP.: Nuevos Conceptos en el Conocimiento de la Enfermedad durante el Embarazo. *Clin Perinatol Ed Interamericana Mex* 1991;6:10-17.
- 10..Chesley LC, Cooper DA.: Genetics of Hypertension in Pregnancy: Possible Gene Control of Preeclampsia and Eclampsia in Descendents of Eclamptic Women. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:898-908.
- 11..Lopez-Llera M. La Toxemia del Embarazo. Ed Limusa México 1990.
- 12..Roberts JM. Hipertensión Relacionada con el Embarazo en Medicina Materno-Fetal. Ed Medica Panamericana 1987 pp717-29.
- 13..Bustos LH, De Leon H, Vadillo OF: Vasoconstricción Inducida por Factores Solubles Placentarios en un Modelo In Vitro. *Ginec Obstet Mex* 1990;58:185-90.
- 14..Cajiga MF, Sereno B, Garcia MJ. Estudios de los Histiocitos Placentario en la Toxemia Gravidica, como Enfermedad Autoimmune. *Ginec Obstet Mex* 1993;61:42.
- 15..Cajiga MF, Valdez V, Mendoza DL. Etiología Inmunológica de la Toxemia Gravidica. *Ginec Obstet Mex* 1993;61:43
- 16..Kilpatrick DC, Liston WA. Association between Susceptibility to Pre-eclampsia within families and HLA-DR4. *Lancet* 1984;11:1063-65.
- 17..Sibai BM. Immunologic Aspects of Preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:27-34
- 18..Moncada S, Vane JR. Unstable Metabolites of Arachidonic Acid and their Role in Haemostasis and Thrombosis. *Br Med Bull* 1978;34:129-35.
- 19..Stossel TP, The Relationship Between Lupus Anticoagulant and antibodies to

- phospholipid. JAMA 1988;259:550-4.
- 20..Sammaritano LR, Gharavi AE, Lockshin MD. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and Clinical Aspects. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:81-96.
 - 21..Kraayenbrink A, Dekker G. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:160-5.
 - 22..García GE, Mateo SH, Vadillo OF, Newman W, Alberi NE, Argueta ZM, Karchmer KS. Concentración sérica de ELAM-1 (*Endothelial Leukocytes Adhesion Molecule 1*) como indicador de daño endotelial en la enfermedad hipertensiva asociada a la gestación. 2º CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD DE HIPERTENSION ARTERIAL DE MEXICO 12 a 15 de Septiembre de 1992 pp4.
 - 23..Hougie C. Circulating anticoagulants. En: *Recent advances in blood coagulation*. Poller L (Eds.)E. Churchill, Livingstone. 1985;4:63.
 - 24..Scott JR, Rot NS, Branch DW. Immunologic Aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol* 1987;70:645.
 - 25..Vin ET, Caston LW. Purification and Kinetic on a circulating anticoagulant in a suspected case of lupus erythematosus. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965;14:88.
 - 26..Gharavi AE, Harris EN, Asherson RA, Hugues GRV. Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and Antiphospholipid Specificity. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:16.
 - 27..Nava A, Bañales JL, Reyes PA. Effect of heat inactivation and sheep erythrocyte adsorption on the titer of Anticardiolipin Antibodies in Primary Antiphospholipid Syndrome and Healthy Blood Donors' Sera. *J Clin Lab Ann* 1992;6:148-50.
 28. Branch WD, Robert A, Kathleen B. The association of antiphospholipids antibodies with serum preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1989;73:541-5.
 29. Cruz F. Incidencia de anticuerpos anticardiolipina en pacientes preeclámpticas. Tesis de recepción HGO N°3 Centro Médico Nacional La Raza 1993.
 - 30..Harris EN. Solid-phase anti-cardiolipin test revisited. *Am J Med* 1988;85:599-601