



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

11217
13

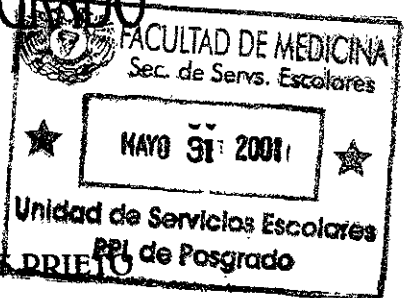
**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

"ASOCIACIÓN DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPIDO Y LA PREECLAMPSIA"

TESIS DE POSTGRADO

1123

PRESENTA:



Dr. ERNESTO BARRIOS PRIETO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TUTOR ACADEMICO:

Dr. JESUS CARLOS BRIONES GARDUÑO



CENTRO MEDICO LA RAZA
Hosp. de Gineco-Obstetricia
Unidad de Enseñanza e Investigación



MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Quienes me dieron dos regalos: el primero la vida y el segundo la libertad para vivirla: y me mostrarón que la consumación plena de mi existencia solo se logra con la fé puesta en lo que soy, puedo y hago.

A MIS HERMANOS Y AMIGOS:

Que siempre estuvieron conmigo en los momentos más difíciles, para alentarme y apoyarme sin condiciones

A MI ASESOR:

DR. J. CARLOS BRIONES GARDUÑO; Por su ayuda para la realización de este trabajo; y por su gran entrega y dedicación a la enseñanza e investigación, que me ha motivado a seguir adelante.

A TODOS LOS MEDICOS DEL HGO # 3:

Por mi formación como ginecoobstetra.

PARA ANA:

Por su comprensión, por la gran facilidad que tiene para alentarme, por estar siempre a mi lado estando tan distante,,, Por el tiempo que nos debemos.

RESUMEN

Introducción: Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) se han encontrado elevados en pacientes con preeclampsia/eclampsia, asociándose con problemas tromboticos y pérdidas fetales, pero no se ha podido determinar aún cuál de los anticuerpos es el que participa, ni en qué grado o intensidad.

Objetivos: Determinar si los AAF, en mujeres con preeclampsia, son indicadores del daño endotelial y plaquetario

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo longitudinal y comparativo en el HGO # 3 de CMN LA RAZA. Se seleccionaron en formas aleatoria a 18 pacientes primigestas con preeclampsia severa y 18 pacientes con embarazo normal y la misma edad gestacional. Se hizo la determinación de AAF, pruebas de coagulación y determinación de variables clínicas maternas y perinatales al ingreso (fase aguda) y 9 semanas posteriores al parto. Los criterios de inclusión fueron 1. pacientes portadoras de preeclampsia severa, 2. pacientes que autorizaran someterse al protocolo. Los criterios de exclusión fueron: 1. pacientes con defectos plaquetarios no provocados por preeclampsia, 2. transfusiones o plasmaferesis, 3. manejo con inhibidores de prostaglandinas, 4. terapia dialítica y/o antitrombótica.

Resultados: La edad materna fue similar en ambos grupos; La edad gestacional no presentó diferencias significativas, de 32.8 ± 2.4 semanas para el grupo de pacientes con preeclampsia severa (grupo A) y de 34.2 ± 3.4 semanas para las pacientes con embarazo normal (grupo B). En las variables a su ingreso se encontró una PAM de 128.2 ± 9.4 para el grupo A y de 84.8 ± 4.8 para el B estadísticamente significativa ($P < 0.001$), la albuminuria fue de 685.7 ± 741.4 mg/dl en el grupo A y de 15.7 ± 27.9 mg/dl también significativa ($P < 0.01$). La determinación de IgM mostró una diferencia estadísticamente notable ($P < 0.05$) con valores de 10.5 ± 5.4 Ua para grupo A y 6.3 ± 4.0 Ua para el B. La determinación de IgG al ingreso no mostró diferencias al igual que las plaquetas, Hb, Hto, TP y TPT. En las variables de los recién nacidos se mostró una diferencia significativa en cuanto al peso al nacer con un valor de $P < 0.01$. En cuanto a las complicaciones perinatales: se presentaron en un 40% de los neonatos de las pacientes del grupo A y en 21.4% para el B, presentándose una mortalidad del 20% de los neonatos del grupo A y en 7.1% en el grupo B. El BPEG solo se presentó en los RN del grupo A, en un 20%. La complicación más frecuente fue el síndrome de distres respiratorio (66.7% en grupo A y 28.6% en el grupo B). En el grupo B no se presentaron complicaciones maternas mientras en el grupo B se presentaron en un 50% de las pacientes, siendo la complicación más frecuente el síndrome de HELLP (21.4%). Al comparar las variables de ambos grupos a las nueve semanas no se encontraron diferencias. Y analizando al grupo de preeclampsia en sus variables al ingreso y a las 9 semanas se encontró una diferencia significativa en la PAM (valor de $P < 0.001$) siendo mayor los valores al ingreso (fase aguda) y la IgM con valor de $P < 0.001$ con promedio mayor al ingreso, la IgG no mostró diferencias significativas, sin embargo presenta una elevación a las nueve semanas posparto

Discusión: La conducta mostrada por los AAF en este estudio nos lleva a la conclusión, de que por algún mecanismo inmunológico, la preeclampsia desencadena la formación de AAF sobre todo de IgM, durante la fase aguda de la enfermedad, los cuales pueden ser responsables o coadyuvantes de estados tromboembólicos y cambios vasculares que conllevan a complicaciones maternas y perinatales graves.

ASOCIACION DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO Y LA PREECLAMPSIA

Investigador principal y asesor:

Dr. Jesús Carlos Briones Garduño
Subjefatura de enseñanza del HGO # 3 CMN LA RAZA

Médico tesista:

Dr. Ernesto Barrios Prieto
Médico residente del HGO # 3 CMN LA RAZA

Asociados:

Dr. José Daniel Salazar Exaire
Unidad de Investigación del HECMN LA RAZA

Dr. José Guadalupe Cardona Chavéz
Médico adscrito al servicio de Neurología del HECMN LA RAZA

Dr. Raúl González Álvarez
Servicio de Terapia Intensiva HGO # 3 CMN LA RAZA

QFB Gabriela Mejía Rosas
Laboratorio de Inmunología HECMN LA RAZA

Lugares de realización del proyecto:

Servicio de Nefrología HECMN LA RAZA
Servicio de Terapia Intensiva HGO # 3 CMN LA RAZA
Laboratorio de Inmunología HECMN LA RAZA.

INTRODUCCION

La preeclampsia define a aquellas pacientes que, después de la vigésima semana de embarazo, presenta presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg, proteinuria mayor a 300 mg/l y/o edema, y que previamente hayan sido normotensas. La preeclampsia es clasificada y diagnosticada como leve y severa:

Preeclampsia leve:

- Presión arterial de 140/90 mmHg y menor de 160/110 mmHg al menos en dos ocasiones con un intervalo de 6 horas.
- proteinuria de más de 300 mg y menos de 3 gr./l en orina de 24 hrs.

Preeclampsia severa: Cuando existe uno o más de los síntomas y signos siguientes:

- Presión arterial de 160/110 o mayor.
- Proteinuria de 3 gr./l en orina de 24 horas.
- Oliguria de menos de 400 ml en 24 horas.
- Trastornos cerebrales o visuales; con cambios en el ámbito de conciencia, cefalea, escotomas o diplopía.
- Edema agudo pulmonar o cianosis.
- Dolor epigástrico o del cuadrante superior derecho, que se supone es debido a distensión de la cápsula de Glisson; a veces precediendo a ruptura del hígado.
- Insuficiencia hepática de causa desconocida.
- Trombocitopenia (1).

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se describió por primera vez en los inicios de los 50s, en mujeres con historia de hipercoagulabilidad, VDRL falso positivo, y antecedentes de pérdida de embarazo (2). Correlacionados a este síndrome se han descrito cuatro tipos de anticuerpos: dos de ellos se

denominan como IgM e IgG antifosfatidilserina y, los otros dos, IgG e IgM anticardiolipina (3, 4 5).

Es posible que estos anticuerpos interfieran con la síntesis de potentes vasodilatadores, como la prostaglandina y la prostaciclina, lo que puede provocar trombosis materna e infarto placentario y originar, consecuentemente, insuficiencia placentaria y pérdida del embarazo.

En poblaciones obstétricas normales se ha podido observar hasta un 2% de positividad a estos anticuerpos antifosfolípidos, mientras que en mujeres con pérdida de embarazo la cifra puede acercarse al 15% (6).

En mujeres con preeclampsia, el estudio de estos anticuerpos ha sido controversial. Por un lado, existen grupos que refieren la presencia de estos anticuerpos con un rango de frecuencia de 7 a 9 % (7), mientras que otros grupos reportan rangos de frecuencia que van hasta un 30% (8). Consideramos que esta controversia ha subsistido porque la mayoría de estos grupos se ha enfocado a estudiar sólo uno y ocasionalmente dos, de estos anticuerpos, lo que hace la necesidad de abordar un estudio más completo, que abarque la totalidad del panel de estos anticuerpos en la preeclampsia. Y ya que se ha visto diferencias pronósticas por cuanto la presencia de IgG anticardiolipina tiene mayor predilección a producir problemas trombóticos, mientras que los IgM antifosfatidilserina no se asocian a pérdidas fetales por infarto placentario (9, 10, 11, 12), por lo expuesto consideramos que el estudio del panel completo de

anticuerpos antifosfolípidos, en la preeclampsia, pudiera ser la base para encontrar algunos de los factores de riesgo responsables de los resultados adversos prenatales.

INDICE

RESUMEN	4
INTRODUCCION	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	11
HIPOTESIS	12
PROGRAMA DE TRABAJO (MATERIAL Y METODOS)	13
RESULTADOS	19
CUADROS Y GRAFICAS	25
DISCUSION	34
BIBLIOGRAFIA	39
ANEXOS	42

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la preeclampsia, el síndrome antifosfolípido ha sido asociado con problemas trombóticos y pérdidas fetales, pero no se ha podido determinar aún cuál de los cuatro anticuerpos antifosfolípidos participa, ni en qué grado o intensidad, en los estados de hipercoagulabilidad provocados por el daño endotelial y plaquetario.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los anticuerpos antifosfolípidos, en mujeres con preeclampsia, son indicadores del daño endotelial y plaquetario.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- *Detectar y cuantificar, por el método de ELISA, los anticuerpos IgM e IgG antifosfatidilserina y anticardiolipina en pacientes con preeclampsia, y compararlos con un grupo de mujeres con embarazo normal y con la misma edad gestacional.*
- *Comparar las complicaciones maternas y perinatales en ambos grupos.*
- *Realizar pruebas de hemostasia y trombosis, en ambos grupos.*

HIPOTESIS

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

En la preeclampsia, algún anticuerpo antifosfolípido provoca estados trombóticos.

HIPOTESIS NULA

En la preeclampsia, ninguno de los anticuerpos antifosfolípidos provoca estados trombóticos.

PROGRAMA DE TRABAJO

La preeclampsia define a aquellas pacientes que, después de la vigésima semana de embarazo, presentan presión arterial igual o mayor a 140/90 mm/Hg y proteinuria mayor a los 300 mg/l y que previamente hayan sido normotensas (1).

Se seleccionó, en forma aleatoria, a 18 pacientes primigestas portadoras de preeclampsia severa y, de igual manera, se seleccionó a 18 pacientes primigestas, con embarazo normal y la misma edad gestacional.

Para la determinación de los anticuerpos antifosfolípidos, a cada paciente se le extrajeron 10 ml de sangre periférica por el método de ELISA (13).

Posteriormente y en calidad de seguimiento, tanto al grupo de estudio como al grupo control se les practicó una nueva determinación de sus anticuerpos antifosfolípidos, nueve semanas después del parto.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes portadoras de preeclampsia severa.
- Pacientes que autoricen someterse al protocolo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con algún defecto plaquetario, aparte de los provocados por la preeclampsia.
- Pacientes con transfusiones o plasmaféresis.
- Pacientes con manejo de inhibidores de las prostaglandinas (analgésicos no esteroides).
- Pacientes con terapia dialítica y/o antitrombótica.
- Pacientes que no acepten someterse al protocolo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que, durante el período de seguimiento, presenten cualesquiera de criterios de exclusión ya mencionados.

VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE

Detección de algún anticuerpo antifosfolípido en pacientes con preeclampsia, asociado a problemas trombóticos.

VARIABLE DEPENDIENTE

- BH completa, con cuenta de plaquetas.
- Frotis de sangre periférica.
- Pruebas de coagulación completas.

RECURSOS:

ÁMBITO GEOGRAFICO

Area física

- Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Ginecoobstetricia, Centro Médico LA RAZA, IMSS.
- Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades, Centro Médico LA RAZA, IMSS.
- Laboratorio de Inmunología del Hospital de Especialidades, Centro Médico LA RAZA, IMSS.

RECURSOS MATERIALES

Se utilizaron las instalaciones y los equipos disponibles, de los Servicios de Ginecoobstetricia, Nefrología e Inmunología del HECMR.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra en base a la referencia 5.

$$n = Zc^2 (pq) / d^2$$

$$n = (2.15)^2 (0.01) (0.99) / (0.05)^2$$

$$n = (4.72) (0.01) (0.99) / 0.0025$$

$$n = 18.30$$

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos son presentados como media \pm desviación estándar para las variables nominales, con prueba de T student pareada. Además, coeficientes de correlación. Los valores de $P < 0.05$, son considerados estadísticamente significativos.

Para los cálculos matemáticos, se uso el programa computacional GraphPAD (GraphPAD Software, San Diego, California, USA).

Se realizó una hoja de recolección de la información (anexo 1).

RESULTADOS

Sé realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo, en el Hospital de Ginecoobstetricia # 3 del C.M.N. La Raza, con él proposito de determinar si los anticuerpos antifodfolípidos son indicadores de daño endotelial y plaquetario.

Sé seleccionaron en forma aleatoria, a 18 pacientes primigestas portadoras de preeclampsia severa (Grupo A, problema), y de igual forma, sé seleccionaron a 18 pacientes primigestas con embarazo normal (Grupo B, control) y con la misma edad gestacional. Formando este último grupo aquellas pacientes con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino; fueron excluidas cuatro pacientes de cada grupo por no contar con recursos para la medición de los anticuerpos.

El diagnóstico de preeclampsia severa se determino según los parametros establecidos por el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (13).

Se cuantificaron, los anticuerpos antifosfolípidos IgG e IgM; por el método de ELISA, determinándose anticuerpos anticardiolipina dirigidos contra fosfolípidos, y reportándose como unidades arbitrarias (Ua), referidos a un grupo normal de sueros (12).

También se realizaron pruebas de coagulación y hemostasia, determinación de proteinuria (por medio de *Biliabstix*), frotis de sangre periférica y cálculo de presión arterial media (PAM), en ambos grupos, a su ingreso al hospital (previo al inicio de manejo médico) y nueve semanas posteriores al parto. Además en el grupo de pacientes con preeclampsia severa se determinó la medición de enzimas hepáticas y química sanguínea.

La edad materna fue similar en ambos grupos, con una media de 24.1 ± 6.9 años para el grupo A y de 26 ± 5.9 años para el grupo B, la edad gestacional, determinada por amenorrea, no presentó diferencia significativa con una media de 32.8 ± 2.4 semanas para el grupo A y de 34.2 ± 3.4 semanas para el grupo B.

Al comparar las variables clínicas y de laboratorio en ambos grupos tomados al ingreso, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la PAM con valor de $P < 0.001$ con una media de 128 ± 9.4 mmHg para el grupo A y de 84.8 ± 4.8 mmHg para el grupo B. De igual forma se encontró que la albuminuria tuvo una media de 685.7 ± 741.4 mg/dl para el grupo A y de 15.7 ± 27.9 mg/dl para el grupo B con un valor de $P < 0.01$, estadísticamente significativo. No se encontraron diferencia al comparar los valores de plaquetas, hematocrito, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. En cuanto a la determinación de anticuerpos antifosfolípidos se encontró una media de IgM de 10.5 ± 5.4 Ua para el grupo A y de 6.3 ± 4.0 Ua para el grupo B, con

una diferencia estadísticamente significativa (valor de $P < 0.05$); mientras que la IgG no presentó diferencias, con una media para el grupo A de 3.9 ± 2.4 Ua y para el grupo B de 4.8 ± 2.5 Ua. El frotis en sangre periférica fue positivo para hemolisis en un 21.4% ($n=3$) de pacientes del grupo A, mientras en el grupo B fue del 0% (*cuadro 1*).

En la química sanguínea determinada a las pacientes con preeclampsia, se encontró elevación de azoados sobre los niveles normales con una media para Creatinina de 1.3 ± 0.3 mg/dl, Urea de 37.6 ± 14.7 mg/dl y Acido Úrico de 7.4 ± 1.2 mg/dl. En cuanto a la determinación de enzimas hepáticas se encontró elevación en la transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), presentando una media de 62.0 ± 56.7 UI/l y de deshidrogenasa láctica (DHL) con una media de 306.2 ± 151.6 UI/l (*Cuadro 2*).

La vía de nacimiento para los productos fue; en el grupo A de cesárea en el 100% ($N = 15$); y en el grupo B fue de cesárea en el 78% ($N = 11$) y de parto vaginal en el 21.4% ($N = 3$). Se presentó solo un embarazo gemelar y fue en el grupo de pacientes con preeclampsia.

El *Cuadro 3* muestra una comparación de las variables clínicas en los recién nacidos de ambos grupos, encontrándose una diferencia significativa en el peso al nacer; teniendo una media de 1748.7 ± 403.6 gr en los neonatos de los las

pacientes del grupo A y de 2566.4 ± 903.5 gr en los del grupo B; con un valor de $P < 0.01$. Así mismo los días de estancia intrahospitalaria tuvieron un promedio de 13.2 ± 6.6 días para los neonatos del grupo A y de 6.4 ± 4.9 días para los del grupo B, con una diferencia estadísticamente significativa (valor de $P < 0.01$). La calificación de Apgar al minuto y a los cinco minutos no presentó diferencias significativas.

Las complicaciones de los neonatos se comparan en el *Cuadro 4* presentando en el grupo A un 86.7% (N =13) de los recién nacidos alguna complicación, un 40% (N = 6) presentaron mas de alguna complicación, mientras que en el grupo B encontramos complicaciones en el 64.3% (N = 9) de los neonatos y en el 21.4% (N = 3) se presento más de una complicación. La principal complicación fue el síndrome de distres respiratorio (SDR), presentándose en el 66 7% (N = 10) en los recién nacidos del grupo A y en el 28.6% (N = 4) en los del grupo B; La variedad más frecuente del SDR encontrada fue la enfermedad de membrana hialina (EMH), sobre todo en los neonatos del grupo de pacientes con preeclampsia severa. El bajo peso para la edad gestacional (BPEG), solo se presentó en los neonatos de madres con preeclampsia en un 20% (N = 3). Se reportaron 4 muertes perinatales; una en el grupo B representando el 7 1%, la cual fue secundaria a inmadurez orgánica generalizada; la mortalidad en los neonatos del grupo A fue del 20% (N = 3), las cuales fueron secundanas a dos a prematuréz extrema y una a RCIU severo.

En cuanto a las complicaciones maternas; en el grupo B no se reportó ninguna, mientras en el grupo A se presentaron complicaciones en un 50% (N = 7) de las pacientes, y en el 28.6% (N = 4) hubo más de una complicación. Las complicaciones encontradas fueron: Síndrome de HELLP en un 21.4% (N = 39) de las pacientes; inminencia de eclampsia, insuficiencia renal aguda y edema agudo pulmonar en el 14.3% (N = 2), eclampsia, insuficiencia cardiaca congestiva venosa y desprendimiento prematuro de placenta normoinserta en el 7.1% (N = 1), como se muestra en el *cuadro 5*.

Al comparar nuevamente las variables clínicas y de laboratorio entre Ambos grupos, tomadas a las nueve semanas posteriores al parto; no se encontró diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables (*Cuadro 6*)

Analizando cada grupo por separado y comparando las variables medidas a su ingreso y a las nueve semanas posteriores al parto; se observó que el grupo de pacientes con embarazo normal no se encontró ninguna diferencia significativa en alguna de las variables medidas, como se observa en el cuadro 7.

En el *cuadro 8* se analizan las variables al ingreso y a las nueve semanas posteriores al parto del grupo de pacientes con preeclampsia severa, en donde encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la PAM con un valor de $P < 0.001$, con una media a su ingreso de 128.2 ± 9.4 y a las nueve

semanas posparto de 91.4 ± 7.3 , en los valores de IgM se mostró una notable diferencia con una media de 10.5 ± 5.4 Ua durante el cuadro agudo (ingreso) y de 4.0 ± 2.2 Ua a las nueve semanas del parto (valor de $P < 0.001$). Al comparar los niveles de IgG, encontramos una elevación de estos a las nueve semanas del parto, con una media de 5.5 ± 4.0 y al ingreso de 3.9 ± 2.4 ; pero que no demuestran una diferencia estadísticamente significativa.

Se hizo una comparación de la PAM en cada paciente en el grupo de preeclampsia, tomada al ingreso y a las nueve semanas, encontrando una notable elevación durante el cuadro agudo y la recuperación hacia la normalidad a las nueve semanas del parto en cada una de ellas (*Gráfica 1*). En la *gráfica 2* comparamos los niveles de IgM de cada paciente durante la fase aguda de la enfermedad y a las nueve semanas mostrando una notable elevación en la primera toma y disminución hacia la normalidad a las nueve semanas del parto. Se realizó una comparación también por cada paciente de los niveles de IgG al ingreso y a las nueve semanas del parto, mostrando una elevación en la última determinación que no muestra diferencias significativas (*Gráfica 3*)

CUADROS Y GRAFICAS

CUADRO 1: Comparación de variables clínicas y de laboratorio entre grupos al Ingreso al hospital.

VARIABLE	PREECLAMPSIA	EMB. NORMAL	VALOR DE P
PAM	128.2 ± 9.4	84.8 ± 4.8	< 0.001
ALBUMINURIA	685.7 ± 741.4	15.7 ± 27.9	< 0.01
PLAQUETAS	178.9 ± 103.9	216.9 ± 83.4	NS
HEMOGLOBINA	12.8 ± 1.6	12.3 ± 1.5	NS
HEMATOCRITO	39.9 ± 4.7	37.9 ± 4.7	NS
T.P.	10.2 ± 0.8	11.2 ± 1.3	NS
T.P.T.	29.8 ± 5.4	27.5 ± 3.8	N
IgG	3.9 ± 2.4	4.8 ± 2.5	NS
IgM	10.5 ± 5.4	6.3 ± 4.0	< 0.05
FRO. SANG. PER.	Positivo 21.4%	Negativo 100%	

CUADRO 2: Química sanguínea y pruebas de función hepática en pacientes con preeclampsia a su ingreso.

VARIABLE	MEDIA \pm D.E.
CREATININA	1.3 \pm 0.3
UREA	37.6 \pm 14.7
ACIDO URICO	7.4 \pm 1.2
DHL	306.2 \pm 151.6
TGO	62.0 \pm 56.7
TGP	32.8 \pm 24.3
BILIRRUBINA TOTAL	0.8 \pm 0.3
BILIRRUBINA INDIRECTA	0.4 \pm 0.3
BILIRRUBINA DIRECTA	0.4 \pm 0.2

CUADRO 3: Comparación de variables clínicas de los recién nacidos.

VARIABLE	PREECLAMPSIA	EMB. NORMAL	VALOR DE P
PESO AL NACER	1748.7 \pm 403.6	2566.4 \pm 903.5	< 0.01
APGAR AL MIN.	6.2 \pm 1.8	6.5 \pm 2.2	NS
APGAR A 5 MIN.	7.9 \pm 1.2	8.0 \pm 1.3	NS
ESTANCIA I.H.	13.2 \pm 6.6	6.4 \pm 4.9	< 0.01

¿cómo se comparan por cada variable?

CUADRO 4: Complicaciones de los recién nacidos.

COMPLICACIÓN PRESENTADA:	PREECLAMPSIA		EMB. NORMAL	
	N	%	N	%
SINDROME DISTRES R.	10	66.7	4	28.6
1. EMH	6	40.0	2	14.3
2. TTRN	4	26.7	2	14.3
BPEG	3	20.0	0	0.0
MUERTE PERINATAL	3	20.0	1	7.1
NEUMONIA	3	20.0	2	14.3
MACROSOMIA	0	0.0	1	7.1
TOTAL RN COMPLICAD	13	86.7	9	64.3

CUADRO 5: Complicaciones maternas en el grupo de pacientes con preeclampsia.

COMPLICACION PRESENTADA:	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
TOTAL DE PACIENTES COMPLICADAS	7	50
PACIENTES MAS DE UNA COMPLICACION	4	28.6
SÍNDROME HELLP	3	21.4
INM. DE ECLAMPSIA	2	14.3
I R A	2	14.3
E A P	2	14.3
ECLAMPSIA	1	7.1
D P P N I	1	7.1
I C C V	1	7.1

CUADRO 6: Comparación de variables clínicas y de laboratorio entre grupos a las nueve semanas después del parto.

VARIABLE	PREECLAMPSIA	EMBARAZO NORMAL	VALOR DE P
PAM	91.4 ± 7.3	81.2 ± 9.4	NS
HEMOGLOBINA	11.8 ± 1.2	12.0 ± 1.1	NS
PLAQUETAS	197.6 ± 52.7	224.2 ± 57.6	NS
TP	11.6 ± 1.1	11.9 ± 1.0	NS
TPT	29.4 ± 2.0	29.8 ± 2.8	NS
IgG	5.5 ± 4.0	5.9 ± 2.4	NS
IgM	4.0 ± 2.2	7.4 ± 7.9	NS

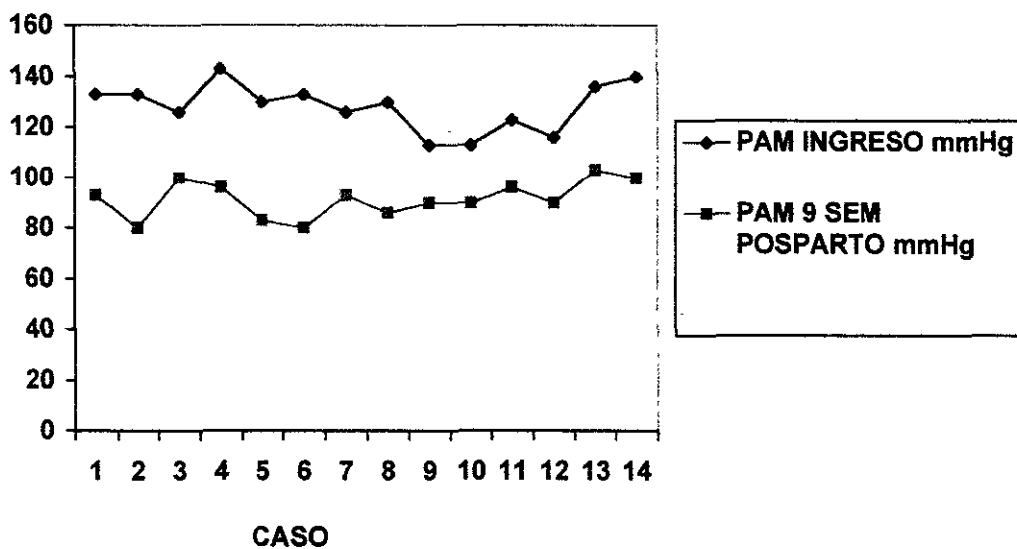
CUADRO 7: Comparación de variables en el grupo de pacientes con embarazo normal a su ingreso y nueve semanas posparto.

VARIABLE	INGRESO	9 SEM POSPARTO	VALOR DE P
PAM	84.8 ± 4.8	81.2 ± 9.4	NS
HEMOGLOBINA	12.3 ± 1.5	12.0 ± 1.1	NS
PLAQUETAS	216.9 ± 83.4	224.2 ± 57.6	NS
TP	11.2 ± 1.3	11.9 ± 1.0	NS
TPT	27.5 ± 3.8	29.8 ± 2.8	NS
IgG	4.8 ± 2.5	5.9 ± 2.4	NS
IgM	6.3 ± 4.0	7.4 ± 7.9	NS

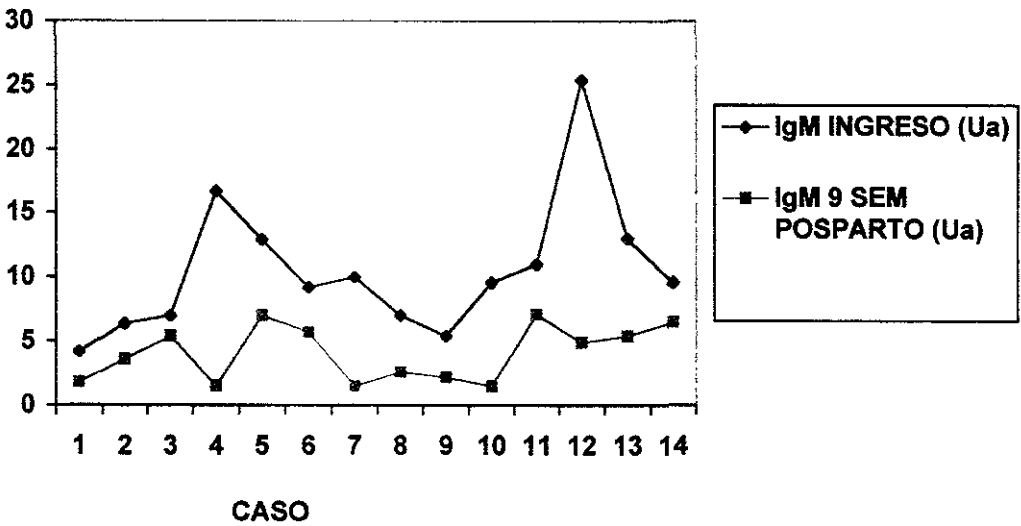
CUADRO 8: Comparación de variables en el grupo de pacientes con preeclampsia severa a su ingreso y nueve semanas posparto.

VARIABLE	INGRESO	9SEM POSPARTO	VALOR DE P
PAM	128.2 ± 9.4	91.4 ± 7.3	< 0.001
HEMOGLOBINA	12.8 ± 1.6	11.8 ± 1.2	NS
PLAQUETAS	178.9 ± 103.9	197.6 ± 52.7	NS
TP	10.2 ± 0.8	11.6 ± 1.1	NS
TPT	29.8 ± 5.4	24.4 ± 2.0	NS
IgG	3.9 ± 2.4	5.5 ± 4.0	NS
IgM	10.5 ± 5.4	4.0 ± 2.2	< 0.001

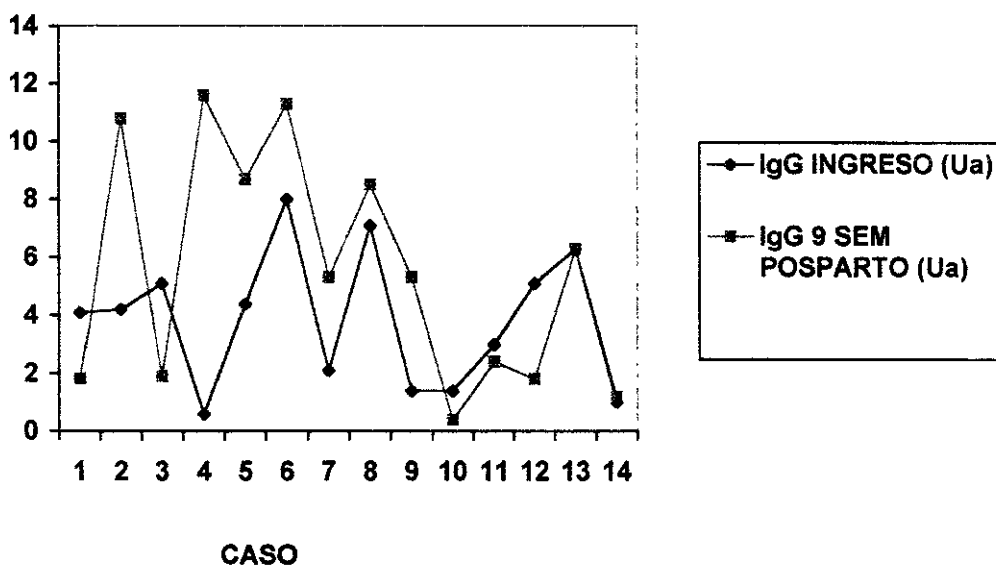
GRAFICA 1: Comparación de PAM en el grupo de pacientes con preeclampsia severa al ingreso y nueve semanas posparto.



GRAFICA 2: Niveles de IgM en pacientes con preeclampsia al ingreso y nueve semanas posparto



GRAFICA 3: Niveles de IgG en pacientes con preeclampsia al ingreso y 9 semanas posparto



DISCUSION

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con preeclampsia ha sido referida en varios estudios previos. Se ha mostrado claramente que los anticuerpos antifosfolípidos, son superiores en pacientes con preeclampsia que en pacientes con embarazo normal; surgiendo la interrogante, de si la elevación de los anticuerpos es responsable del desarrollo de preeclampsia o si por el contrario la elevación de anticuerpos antifosfolípidos es consecuencia de la preeclampsia. Así mismo no se conoce con certeza si la elevación de estos anticuerpos tiene mayores repercusiones materno-perinatales en las pacientes con preeclampsia, ni cual o cuales son los anticuerpos involucrados (14-15).

En el presente estudio encontramos una elevación notablemente significativa en la IgM de las pacientes con preeclampsia severa, durante el cuadro agudo de la enfermedad al compararla con los niveles presentados por las pacientes de embarazo normal ($P < 0.05$). Y al hacer la comparación con la determinación a las nueve semanas del parto; una vez que los cambios fisiológicos han regresado a la normalidad, no encontramos diferencia estadísticamente significativa en los niveles de esta misma inmunoglobulina en ambos grupos. Así mismo los niveles de IgM en el grupo de pacientes con preeclampsia, mostró una disminución pasadas nueve semanas del parto; con una marcada diferencia significativa, con valor de $P < 0.001$. (*Grafica 2*).

Es de mencionar que la elevación de la IgM se asocia con efecto agudo de la enfermedad en problemas inmunológicos, lo que nos sugiere que la elevación observada en la fase aguda y su posterior normalización, pasado el puerperio, es efecto de la preeclampsia.

Al analizar los valores de IgG, también conocida como inmunoglobulina de memoria; no encontramos diferencia significativa al hacer la comparación entre ambos grupos, en las determinaciones al ingreso y a las nueve semanas del parto. Pero al comparar las determinaciones en el grupo de la preeclampsia durante la fase aguda y a las nueve semanas del parto, encontramos una elevación en la media de los niveles al término del puerperio; que aunque no mostró ser estadísticamente significativa, nos indica el antecedente inmunológico, el cual podemos suponer es debido al efecto de la preeclampsia. (Grafica 3).

La determinación de PAM y albuminuria al ingreso de las pacientes tuvieron una diferencia muy notoria al comparar ambos grupos ($P < 0.001$ y < 0.01) lo cual afirma el diagnóstico de preeclampsia severa en nuestro universo de estudio. De la misma forma encontramos que la creatinina, urea, ácido urico, transaminasa glutamicooxalacetica y deshidrogenasa láctica presentaron un promedio en el grupo de preeclampsia por encima de los parámetros normales, lo cual nos orienta a afirmar la afección multiorgánica y grave de esta enfermedad.

En la determinación a las nueve semanas posparto de la presión arterial media no se encontraron diferencias en ambos grupos lo cuál sugiere la recuperación hacia la normalidad de estas pacientes; correspondiendo con la determinación de la IgM que también presenta descenso posterior al cuadro agudo de preeclampsia.

En las investigaciones de la asociación entre preeclampsia y anticuerpos antifosfolípidos se ha observado relación con lesiones renales subyacentes tales como lesiones glomerulares caracterizadas por trombosis (16). Además la embarazada preecláptica con niveles séricos elevados de anticuerpos antifosfolípidos presentan una vasculopatía decidual idéntica en ambas circunstancias. Ambas condiciones han sido asociadas con desórdenes en la producción de prostaciclina (17-18).

Estos eventos vasculares, en ocasiones tromboembólicos, nos hacen sospechar que muchas de las complicaciones graves materno-perinatales se encuentran relacionadas con la elevación de anticuerpos antifosfolípidos. De tal forma al comparar las variables clínicas de los recién nacidos, en ambos grupos encontramos diferencias significativas en cuanto al peso al nacer ($P < 0.01$); diagnosticándose como una complicación el bajo peso para la edad gestacional sólo en el grupo de neonatos de madres con preeclampsia severa en un 20%; no encontrándose en ningún caso en el grupo del embarazo normal y recordando que hablamos de grupos con edad gestacional similar. Lo que nos habla de una

que hablamos de grupos con edad gestacional similar. Lo que nos habla de una restricción en el crecimiento intrauterino con un probable sufrimiento fetal crónico secundario a los cambios vasculares y posiblemente trombóticos a nivel de la circulación uteroplacentaria; en donde habría la participación de los anticuerpos antifosfolípidos en estos eventos. Así también en cuanto a las complicaciones graves de los neonatos encontramos un 20% de mortalidad en el grupo de pacientes con preeclampsia severa, argumentando aún más lo antes descrito.

En cuanto a la complicación más frecuente encontrada en los neonatos fue el síndrome de distres respiratorio y de este la variedad más frecuente fue la enfermedad de membrana hialina; que se encuentra más frecuentemente en productos prematuros. Se reporta en este estudio una incidencia de 40% en el grupo de neonatos de madre con preeclampsia y de 14.3% en los de madres con embarazo normal, presentando una diferencia notable.

En cuanto a las complicaciones maternas encontramos que en las pacientes con embarazo normal, no se presentó ninguna complicación; lo cual concuerda con todas las variables medidas, las cuales se reportaron dentro de parámetros normales, incluyendo las determinaciones de anticuerpos antifosfolípidos.

En el grupo de pacientes con preeclampsia se encontraron complicaciones maternas en el 50% de las pacientes, presentándose más de alguna complicación el 28.6%. La complicación más frecuente fue el síndrome de HELLP el cual se reportó en un 21.4%, con una incidencia encontrada en este

de alrededor del 10% (19). La inminencia de eclampsia se presentó en un 14.3% al igual que la insuficiencia renal aguda y el edema agudo pulmonar; la eclampsia se encontró en una paciente (7.1%) al igual que la insuficiencia cardiaca congestiva venosa y en desprendimiento prematuro de placenta normoinsera.

Es de señalar que en el síndrome de HELLP la trombocitopenia es secundaria al consumo de plaquetas por agregación de estas al endotelio vascular dañado; llegando a formar microtrombos en la circulación, y posiblemente en este mecanismo se encuentre activa la participación de los anticuerpos antifosfolípidos.

De acuerdo a la conducta mostrada de los anticuerpos antifosfolípidos en este estudio, podemos señalar que por algún mecanismo inmunológico la preeclampsia desencadena la formación de anticuerpos antifosfolípidos; sobre todo de IgM, contra el endotelio o antiplaquetarios durante la fase aguda de la enfermedad. Estos anticuerpos pueden ser responsables o coadyuvantes de los estados tromboticos y cambios vasculares que conllevan a complicaciones maternas y perinatales más graves.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of Preeclampsia. Technical Bulletin no. 91 February 1986.
2. Taylor PV, Campbell JM, Scott JS. Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:377-379.
3. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes GRV. Evaluation of the anti-cardiolipin antibody test: report of an international workshop. *Clin Exp Immunol* 1987; 68:215-222.
4. Taylor PV, Campbell JM, Scott JS. Pathogenetic significance of anti-phospholipid antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6:95 (abstract).
5. Faux JA, Byron MA, Chapel HM. Clinical relevance of specific IgG antibodies to cardiolipin. *Lancet* 1989; ii:1457-1458.
6. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GC, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, Derkens RH. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:26-32.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

7. Allen JY, Tapia-Santiago C, Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36:81-85.
8. Taylor PV, Skerrow SM, Redman CWG. Pre-eclampsia and anti-phospholipid antibody. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:604-606.
9. Welch S, Branch DW. Antiphospholipid syndrome in pregnancy. Obstetric concerns and treatment. *Rehum Dis Clin North Am* 1997; 23:71-84.
10. Rai R, Regan L. Obstetric complications of antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9:387-390.
11. Petri M. Pregnancy in SLE. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998; 12:449-476.
12. Parry S, Macones GA, Roth NW, Desperito TJ, Marzullo A, Morgan MA. Antiphospholipid antibodies in chronic hypertension: the value of screening during pregnancy. *Am J Perinatol* 1998; 15:527-531.
13. Yamamoto T, Yoshimura S, Geshi Y, Sasamori Y, Okinaga S, Kobayashi T, Mori H. Measurement of antiphospholipid antibody by ELISA using purified beta 2-glycoprotein I in preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1993; 94:196-200.

14. Briones GJC, Díaz de León PM, Irigoyen CL, Martínez BL, Briones VCG. Anticuerpos anticardiolipina en la preeclampsia/eclampsia. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 1997; 11(6):1996-99.
15. Jonguitud A, Pérez N, Hernández R, Ramírez MV. Estudio comparativo de anticuerpos anticardiolipina (IgG) en pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo y pacientes embarazadas sanas. Prog Obstet Ginecol 1997;40(3):177-81
16. Kant KS, Pollack VE. Glomerular thrombosis in systemic lupus erythematosus. Prevalence and significance. Medicine 1981;60:70-86.
17. De Wolf F, Carreras Co. Decidual vasculopathy and extensive placental infraction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and a lupus anticoagulant. Am J Obstet Gynecol 1982;142:829-34.
18. Walsh SW. Preeclampsia. An imbalance in placental prostacyclin and thromboxan production. Am J Obstet Gynecol 1985;151:335-40.
19. Sibai BM, Taslimi MM, El Nazer A. Maternal-perinatal outcome associated with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986;155:501-08.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA EL PROTOCOLO:
"ASOCIACION DEL SINDROME ANTIFOSFOLIPIDO Y PREECLAMPSIA"

CASO # _____

NOMBRE : _____ AFILIACION _____

FICHA CLINICA: EDAD _____ EDO. CIVIL _____ LUGAR ORIGEN _____
 DOMICILIO _____ TEL. _____

ANTECEDENTES PATOLOGICO: _____

AGO: RITMO _____ METODOS DE PF _____ IVS _____
 GESTA _____ 1 _____ FUM _____ AMENORREA _____

DATOS CLINICOS AL INGRESO: SINTOMAS _____
 PAM _____

LABORATORIO INGRESO

HB _____ HTO _____ PLAQ _____
 TP _____ TPT _____ GLUC _____
 UREA _____ CREAT _____ AC URI _____
 DHL _____ TGO _____ TGP _____
 BT _____ BI _____ BD _____

ALBUMINURIA: _____

IgG _____ IgM _____

FROTIS SANGRE PER. _____

NACIMIENTO:

FECHA _____ PESO _____ SEXO _____ TALLA _____
 APGAR _____ PC _____

COMPLICACIONES NEONATALES: _____
 COMPLICACIONES MATERNAS _____ 1

A QUIEN CORRESPONDA:

ANEXO 2

Declaro, libre y voluntariamente, que mi nombre es _____
 _____ y que acepto participar en el proyecto de investiga-
 ción clínica que se realizará en _____
 y cuyos objetivos son _____
 Se me ha expresado que de esta investigación se espera obtener el siguiente beneficio

Entiendo que estaré sometido a los siguientes procedimientos

los cuales incluyen los siguientes riesgos. _____

Se me ha informado, explícitamente, que soy libre de retirarme del estudio en el momento en que
 así lo decida y estoy consciente de que puedo solicitar mayor información acerca del presente
 estudio si así lo deseo. Además de mi persona, firma como testigo _____

DATOS DEL PACIENTE

DATOS DEL TESTIGO

NOMBRE _____

NOMBRE _____

DIRECCIÓN _____

DIRECCIÓN _____

TELÉFONO _____

TELÉFONO _____

FIRMA _____

FIRMA _____