


11217
71
2-91

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ANTICUERPO ANTICARDIOLIPINA Y EMBARAZO

Tesis que para obtener el título de la
Especialidad de Ginecología y Obstetricia
presenta el

DR. FERNANDO JIMENEZ CASTILLO


DR. SAMUEL LARCHNER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR


DR. JESUS MARTINEZ SEGURA

Tutor:

Dra. María Dolores Mejía López

México, D.F.

1990

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
MARCO REFERENCIAL	3
Antecedentes	3
Relación del Anticoagulante Lúpico y la Coagulación Sanguínea In Vitro. Mecanismo propuesto	7
Técnicas usadas para la detección del Anticoagulante Lúpico en el Laboratorio	8
Pruebas Inmunológicas para Anticuerpos Anticardiolipina	9
Patogénesis del Anticoagulante Lúpico y Anticuerpos Anticardiolipina	10
Asociación entre Anticoagulante Lúpico y Anticuerpo Anticardiolipina con Pérdida Fetal	11
Mecanismo Fisiopatológico Potencial que Justifique la Pérdida del Embarazo	15
Asociación del Anticoagulante Lúpico con Complicaciones Obstétricas	17
Anticuerpos Anticardiolipina y Complicaciones Obstétricas	18
Tratamiento	19
MATERIAL Y METODO	22
RESULTADOS	28
DISCUSION	41
BIBLIOGRAFIA	45

I N T R O D U C C I O N

El aborto habitual y las pérdidas fetales de repetición constituyen en el momento actual uno de las mayores retos del médico Gineco-Obstetra, para su diagnóstico etiológico y el manejo específico, además de una importante repercusión para la pareja, la familia y la sociedad.

El carácter multifactorial de este tipo de patología le confiere una dificultad especial para el enfoque diagnóstico. En las dos últimas décadas, con el desarrollo de técnicas de mayor sensibilidad en el Inmunoanálisis se ha permitido encontrar una asociación relevante entre la presencia de Anticuerpos Antifosfolípidos y un número significativo de estas pérdidas.

Por ser el Instituto Nacional de Perinatología el centro de referencia para el estudio y manejo de pacientes con riesgo reproductivo y embarazo de alto riesgo, tiene a su cargo un número de pacientes de su consulta y referida de los otros centros de atención médica, que presentan dentro de sus antecedentes obstétricos una historia clara de abortos y pérdidas fetales de repetición. Por lo cual, se decidió el estudio de esta población que según la literatura, tenían riesgo de ser portadoras de

Anticuerpos Anticardiolipina y de repetir el evento de la pérdida obstétrica, siendo el primer estudio de este tipo realizado en el Instituto y en México en pacientes obstétricas y con el propósito de observar y explorar, como primera instancia, el comportamiento de este fenómeno inmunológico midiendo la repetición de su presencia con el resultado y las complicaciones perinatales, esperando encontrar en sus resultados algunos elementos consistentes que permitan en estudios posteriores profundizar en el conocimiento de esta entidad y plantear alternativas de manejo con el propósito de disminuir este tipo de pérdidas, en lo que respecta al factor inmunológico.

Para este propósito, se estudiaron las pacientes con antecedentes de pérdidas que consultaron al Instituto y cuyo embarazo se resolvió en un lapso de un año determinando la presencia del Anticuerpo Anticardiolípico, formando 2 grupos con los positivos y los negativos. Se empezaron con un grupo de pacientes con enfermedad autoinmune no activa y un grupo de pacientes normales buscando diferencias en el resultado perinatal y las complicaciones presentadas durante este período.

M A R C O R E F E R E N C I A L

Antecedentes

Los Anticuerpos Anticardiolipina (AcL), han sido descritos desde 1906 por Wasserman, cuando inició la serología de la Sífilis con pruebas no treponémicas (1). Pangborn en 1942, determinó un sustrato antigénico compuesto de colesterol, lecitina y cardiolipina superior a los extractos tisulares que en ese entonces se usaban para diagnóstico de Sífilis y se precisó que el Anticuerpo Anticardiolipina se encontraba no sólo en sífilíticos, sino en otras treponemosis y en un grupo diverso de enfermedades que cursan con hipergammaglobulinemia, estableciéndose el concepto de reacción serológica falsa positiva (2). Las falsas positivas fueron reconocidas como agudas o crónicas, estas últimas cuando persistían por más de 6 meses y a menudo eran encontradas en pacientes que tenían una enfermedad autoinmune como Lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Sjögren, artritis reumatoide y otras.

Conley y Hartmann (1952), describieron un inhibidor único en la coagulación en dos pacientes con Lupus eritematoso sistémico (LES), manifestado por alargamiento del Tiempo de Protrombina (TP) y del tiempo de coagulación en sangre total; sin existir

disminución de ningún factor de la coagulación medible por estas pruebas, su paciente también tuvo una prueba falsa positiva para sífilis (3). Frick (1955), describió un inhibidor similar en un sujeto que no tuvo LES. Este reporte constituyó el primer informe de este inhibidor que puede ocurrir independientemente del LES (4). Laurell y Nilsson reportaron la asociación entre una prueba biológica falsa positiva para sífilis y un anticoagulante circulante entre la actividad del anticoagulante con un anticuerpo que reaccionaba con un antígeno lipídico (5). Subsecuentemente, Feinstein y Rapaport propusieron el término de "Anticoagulante Lipídico" (AL) para este anticuerpo (6), desafortunadamente este término no es adecuado dada la gran mayoría de los pacientes con AL que no tiene LES.

Trabajos subsiguientes han demostrado que los sujetos con AL, no tienen tendencia al sangrado, a pesar de que interfieren con el proceso normal de la coagulación in vitro. Bowie y col. en 1963, describieron complicaciones trombóticas en 4 de 8 pacientes con LES y Lechner en 1964 encontró una incidencia de 26.5% de trombosis arterial o venosa en pacientes con LES y AL positivo, siendo rara la trombosis en sujetos con LES y sin la presencia de dicho anticoagulante.

Desde entonces, se definió que la actividad del AL era una propiedad de una familia heterogénea de inmunoglobulinas IgG, IgM o ambas (7).

Harris y col. (1983), fueron los primeros en descubrir una técnica sensible para identificar los Anticuerpos Anticardiolipina, mediante radioinmunoensayo; lo cuál es 200 a 400 veces más sensible que el VDRL. Encontraron un 62% de positividad en 65 pacientes con LES y la presencia de Acl fue asociada con AL en 29 de 32 pacientes.

Recientemente, algunos métodos inmunoenzimáticos en fase sólida (ELISA), han reemplazado a los métodos de radioinmunoensayo para la investigación de Anticuerpos Acl en el laboratorio, lo que ha permitido definir la trascendencia clínica de estos anticuerpos (8).

Hughes propuso el concepto del Síndrome de Anticuerpos por el hallazgo de Acl, VDL o AL y el hallazgo clínico de trombosis, Pérdida fetal recurrente, Trombocitopenia, Prueba de Coombs directa positiva (9). Harris propone para el diagnóstico de este síndrome que los pacientes deban tener un criterio clínico y uno de laboratorio. La búsqueda del Anticuerpo Acl debe ser positiva en 2 ocasiones en un lapso mayor de 8 semanas (10).

La evaluación de los AcL ha sido facilitada por tres pruebas a nivel del laboratorio: VDRL, Anticoagulante lúpico y AcL por ELISA.

Algunos anticuerpos reaccionan bien con fosfolípidos de la coagulación y otros con la cardiolipina, explicando bien la asociación con VDRL falso positivo y con el anticoagulante lúpico. El hecho de que los anticuerpos AcL, sean medidos en suero y que el Anticoagulante lúpico sea medido en plasma, explica satisfactoriamente que la determinación de los anticuerpos AcL, no necesariamente validan la presencia de un AL o de un VDRL falso positivo. El hallazgo de AcL, se relaciona en un 65% con el AL y en un 50% con el VDRL falso positivo (11).

De acuerdo a Lubbe, la investigación del AcL o AL debe realizarse en las pacientes con los antecedentes de (12):

- Muerte fetal inesperada en el 2o. ó 3er. trimestre.
 - Pérdidas fatales recurrentes en el 1er. trimestre.
 - Enfermedad autoinmune, con sospecha subclínica o actividad clínica.
 - Eventos trombóticos previos.
 - Estudios de coagulación alterada: TP, TPTa alargada, trombocitopenia.
-

- Pruebas positivas para:
 - Anticuerpos Antinucleares.
 - Anticuerpos Anti DNA.
 - Anticuerpos antimúsculo liso .
 - VDRL falsos positivos.

**Relación del Anticoagulante Lúpico y la Coagulación Sanguínea
In Vitro. Mecanismo propuesto.**

La coagulación sanguínea es el resultado de la interacción secuencial de numerosos factores de coagulación, muchos de ellos están presentes sólo en cantidades trazas. En vista de su baja concentración, su habilidad para interacción es marcadamente aumentada cuando son absorbidos y concentrados en una superficie. La protrombina y los factores IX, VII y X tienen una alta afinidad por fosfolípidos cargados negativamente, estos fosfolípidos aceleran la activación del factor X y la conversión de la protrombina a trombina in vitro.

El anticoagulante lúpico es una inmunoglobulina con afinidad para los fosfolípidos cargados negativamente lo que in vitro retarda la coagulación pudiendo ser corregido agregando fosfolípidos exógenos en la técnica empleada.

La falta de complicaciones hemorrágicas en estos pacientes es adecuadamente explicada. Nawroth y col. (13), han enfatizado el papel que juega una superficie endotelial dañada para precipitar la unión de factores que intervienen en la formación de un trombo, el AL es menos efectivo en impedir este mecanismo trombofílico in vitro que al nivel de tubos de laboratorio.

Técnicas usadas para la detección del Anticoagulante Lúpico en el Laboratorio.

La mayoría de las pruebas usadas reflejan la activación del factor X y por consecuencia la formación de protrombina a trombina. En la presencia del AL esta conversión es retardada. En algunos sistemas la activación del factor X, es generada a través de la vía intrínseca (tiempo de tromboplastina parcial activado); en otros, a través de la vía extrínseca (tiempo de protrombina) y todavía en otros por activación directa del factor X (el tiempo de Russel de veneno de víbora). Para asegurar que el alargamiento de la prueba no es debido a una deficiencia de algún factor que participa en la coagulación, es necesario tratar de corregirla con la adición de una mezcla de un volumen de plasma normal con un volumen del plasma problema del paciente. Si se trata de una deficiencia, la prueba será inmediatamente corregida, y en caso de duda, el uso de una

mezcla de 4 partes del paciente con 1 nl, es más sensible para detectar el inhibidor.

Se han desarrollado técnicas más sensibles para la detección del AL, si consideramos que al disminuir las micelas de fosfolípidos, estos se saturarán con el AL en caso de existir. El tiempo de coagulación con Kaolín (técnica de Exner) (14), usa la vía intrínseca y es realizado rutinariamente en los laboratorios para la investigación del AL.

Técnicas como el tiempo de protombina diluido, usa tromboplastina tisular diluida. Cuando la tromboplastina es diluida 1:1000, se acepta que el AL está presente si el tiempo de coagulación del paciente es 1.3 veces más alargado que el testigo (15). Estas pruebas, por lo tanto, no son valorables si los pacientes reciben tratamiento con anticoagulantes.

Pruebas Inmunológicas para Anticuerpos Anticardiolipina

El estudio actualmente preferido en la detección del Ac por ELISA, donde una cardiolipina, fosfatidil serina o una mezcla de fosfolípidos como antígeno (16). Se han efectuado tres reuniones internacionales de trabajo para estandarizar la técnica (17) y el

Dr. Harris (Londres) proporcionó sueros IgM e IgG positivos para los diferentes laboratorios.

De acuerdo a Harris, la presencia de títulos altos de IgG y AcL, sirven para identificar mujeres en riesgo de desarrollar aborto o trombosis (18). La incidencia de AcL en la población obstétrica normal ha variado de 22% reportada por Laskin y Solonika a 1.2% identificado por Harman (20).

Patogénesis del Anticoagulante Lúpico y Anticuerpos Anticardiolipina.

El anticoagulante lúpico se observa frecuentemente en patologías donde existe un estímulo oligoclonal o policlonal de células B. Además de encontrarse en el LES, donde su prevalencia es alrededor del 10% (21), se ha encontrado en Artritis reumatoide, Aplasia de Médula ósea, Púrpura Trombocitopénica Idiopática, Síndrome de Raynaud, Colitis ulcerosa, Síndrome de Behcet, Hipotiroidismo, Enfermedad de Addison, Fiebre reumática (22).

Los AcL, pueden ocurrir después de vacunado, en Lepra, infecciones virales, incluyendo Mononucleosis Infecciosa (15).

En el LES inducido por drogas, la presencia de AL se ha visto con las fenotiazinas (23).

En muchos pacientes el hallazgo casual de la presencia de un AL o de anticuerpos ACL, no puede ser explicada y consideramos que deben ser sujetos de controles clínicos y por laboratorio en fechas posteriores.

Asociación entre Anticoagulante Lúpico y Anticuerpo Anticardiolipina con Pérdida Fetal.

Los mecanismos inmunológicos de aborto espontáneo y muerte fetal ha sido el tema de múltiples revisiones recientes (24, 25, 26). Las causas inmunológicas de pérdida del embarazo puede clasificarse como Aloinmune, Isoinmune o Autoinmune (25); las pacientes con AL o ACL, están incluidas dentro del grupo de causas de origen Autoinmune.

En cualquier revisión, es inevitablemente difícil obtener consistencia en definir poblaciones a estudiar y estudios de laboratorio que sean comparables.

La definición más frecuente aceptada para aborto habitual es la ocurrencia de tres o más abortos consecutivos y espontáneos del primer trimestre del embarazo (27).

La muerte fetal es definida como la pérdida del producto de la concepción, mayor de 20 semanas (27).

La frecuencia de aborto espontáneo en el embarazo es de 15 a 20% (28); sin embargo, la frecuencia de 3 o más abortos espontáneos es rara, ocurre en sólo 0.4 a 0.3% de mujeres embarazadas (29). La frecuencia de muerte fetal ocurre en menos del 4% de todas las gestaciones (25).

Beaumont probablemente fue el que describió por primera vez la asociación de pérdida fetal recurrente y la presencia de Anticoagulante circulante; sin embargo, Laurell y Nilsson (5), en 1975, son los que han recibido el crédito en identificar esta asociación. Ellos reportaron el caso de una mujer joven con historia de pérdidas consecutivas sin causa demostrable a las semanas 22, 31 y 34, en el último embarazo se encontró un alargamiento del TTPa, inexplicable y en el cuarto embarazo se encontró en la placenta infarto y necrosis microscópica y depósito de fibrina. La paciente tenía historia previa de trombosis venosa profunda.

A la triada de Trombosis, pérdida fetal recurrente y la presencia de AL, se le conoce con el nombre de Síndrome de Soulier y Boffa (30). Infartos placentarios extensos indican anomalías en el flujo vascular uteroplacentarios, lesiones de necrosis fibrinoide, aterosclerosis aguda y trombosis intraluminal de las arterias espirales o infartos de la placa basal de la placenta han sido reportados en asociación con AL o ACL. Esta alteración en el flujo vascular es lo que se ha considerado la causa que explica la pérdida fetal (31). En un estudio reciente de Lockshin y col. en 1985 (32), encontraron que la presencia de ACL predice el síndrome de estrés fetal o su muerte en las pacientes con LES y en estas mujeres la placenta fue hipotrófica.

Varios autores han intentado establecer una relación casual entre la presencia de estos anticuerpos y el fenómeno de trombosis; es de interés hacer notar que en estos pacientes no existe inflamación de la pared vascular, por lo que parece lógico pensar que el mecanismo trombofílico sea debido a una alteración en la coagulación o a un trastorno funcional de las células endotelial (disminución de la resistencia a la trombosis) (15). Carreras y col. en 1981, describen una mujer con la triada de Soulier y Boffa e identifican el anticoagulante como una IgG, que reduce la liberación de prostaciclina de la aorta de la rata y del miometrio humano, este efecto inhibitorio es abolido con la adición de ácido

araquidónico en el ensayo. La producción de prostaglandina F₁ α por las células endoteliales de bovino también fueron disminuidas ante la presencia de la IgG del paciente. Los autores sugieren que el anticuerpo interfiere con la producción o liberación de la prostaciclina de las células endoteliales del vaso sanguíneo (33). En 1982, nuevamente Carreras y Vermylen, confirman este hallazgo en 8 de 14 pacientes con AL positivo, por lo que los autores nuevamente sugieren que la inhibición en la formación de prostaciclina puede jugar un importante papel en la trombosis y en las complicaciones obstétricas de algunos pacientes con este anticoagulante, aún en la ausencia del LES (34). Debido a que la prostaciclina es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, ofrece un mecanismo patogénico lógico en la explicación de la trombosis placentaria y pérdida fetal consecuenta. Sin embargo, aún no existe un estudio que demuestre que la producción endógena de prostaciclina en estas pacientes este efectivamente disminuida.

Comp y col. en 1983, describieron a 2 pacientes en quienes la IgG del AL inhibe la función de la trombomodulina humana, el cofactor endotelial de la proteína C. La proteína C constituye un anticoagulante sanguíneo natural cuya deficiencia se ha manifestado por trombosis clínica. En 1986, Cariou y col. confirmaron este hallazgo en 2 pacientes, al parecer el AL inhibe la activación de

proteína C por la mezcla de trombina, trombomodulina y fosfolípido al bloquear a estos últimos (35). Este mecanismo también se ha atribuido a la acción de los AcL demostrado por investigadores del INN Dr. Salvador Zubirán (INNSZ), México y de la Cd. de Puebla (36).

Harris y col. al estudiar pacientes con LES y enfermedades autoinmunes encuentran de manera significativamente alta, la asociación de AcL y Trombocitopenia y sugiere que el AcL puede jugar un papel importante en la desnutrición plaquetaria; sin embargo, también es lógico que los AcL resulten de la exposición de los fosfolípidos de las plaquetas dañadas por otros anticuerpos (37). Elias y Eldor (38), encontraron que la trombocitopenia es un hallazgo común en pacientes con AL y trombosis.

Mecanismo Fisiopatológico Potencial que Justifique la Pérdida del Embarazo.

Nilsson y col. y De Wolf, explican la pérdida del embarazo por trombosis placentaria. Lockshin no encontró fenómenos trombóticos en las placentas estudiadas en su revisión, pero sí que eran hipotróficas. Las alteraciones reportadas por De Wolf no son específicas, se han encontrado también en Pre-eclampsia y en

embarazos con retardo del crecimiento intrauterino (RCIU). La Aterosis aguda es vista también en pacientes con enfermedades autoinmunes y se considera un mecanismo de respuesta inmunológica materna agresivo hacia los tejidos fetales (31).

Quizá un mecanismo que explique la pérdida fetal es el propuesto por Carreras (32) y consiste en la disminución de la prostaciclina (PGI_2). Las células endoteliales metabolizan el ácido araquidónico (AA), vía la ciclooxigenasa de la PGI_2 . Las plaquetas en contraste, metabolizan el AA a tromboxano A₂ (TxA_2). La PGI_2 es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y el TxA_2 tiene acción contraria; es decir, es un potente vasoconstrictor y promueve la agregación plaquetaria. Por lo que la disminución de PGI_2 puede promover la trombosis. De acuerdo a los estudios de Carreras, se propuso que el AL previene la movilización del AA de los fosfolípidos de las membranas (33).

Se ha reportado también disminución de PGI_2 en otras complicaciones del embarazo como Preeclampsia y RCIU (39). Sin embargo, basados en la heterogeneidad clínica y de laboratorio de los ACL, es lógico pensar que existen mecanismos diversos en la patofisiología de pérdidas fetales. En cambio, los títulos altos de ACL en el embarazo se mencionan como útiles en predecir el riesgo de pérdida fetal (40).

Asociación del Anticoagulante Lúpico con Complicaciones Obstétricas

La incidencia de AL en pacientes con historia de aborto o pérdida fetal ha variado en diferentes series publicadas (Tabla 1). Sin duda, la amplia variación refleja la selección de pacientes y la variabilidad de las pruebas. Sin embargo, todas las pacientes con historia de aborto o pérdida fetal recurrente deben ser investigadas para AL (41).

TABLA 1

Incidencia de Anticoagulante Lúpico en la Pérdida Fetal Recurrente

Autor, año	Población	AL	t
Carreras, 1981	24	2	8.3
Edelman, 1986	99	10	10.1
Howard, 1987	29	14	48.2
Petri, 1987	44	9	20.5
Barbui, 1987	63	11	17.5
Tchobroustky, 1988	57	3	5.2

Triplet en 1989, analiza todos los casos reportados hasta entonces de la asociación de embarazo y AL, encuentra 652 embarazos con anticoagulante lúpico positivo, no tratados en 183 pacientes. De estos, 563 (86%) fueron complicados por pérdida, 50% abortaron y 50% fueron óbitos (41).

En pacientes con LES existe una pérdida calculada del 27%. Se obtuvieron de los 652 pacientes sólo 89 productos que corresponden a un 13.7% de ellos. Todos a excepción de 6 fueron de pretérmino y con retraso en el crecimiento intrauterino.

Otras complicaciones obstétricas en estas pacientes que se han reportado son: chorea gravidarum, eclampsia, hemorragia hepática y esplénica (41).

Anticuerpos Anticardiolipina y Complicaciones Obstétricas

La incidencia de Acl en pacientes con una historia de pérdida fetal parece mayor que la reportada para AL (Tabla 2), quizá debido a la mayor sensibilidad y especificidad del Acl que la Anticoagulante Lúpico. Lockshin encontró una sensibilidad de 0.818 para los anticuerpos anticardiolipina y especificidad de 0.758 como valor predictivo para muerte fetal.

En México, el grupo del INNSZ informó que 30 de 36 pacientes con LES y antecedentes de pérdida fetal tenían los Acs. A diferencia de las pacientes con LES sin antecedentes de pérdida fetal, el anticardiolipina fue positivo en 23 de 163 (43).

TABLA 2

**Incidencia de Anticuerpos Antifosfolípidos
y Anticoagulante Lúpico en Pérdida Fetal Recurrente**

Autor, año	Población	AL	%	AcL	%
Cowchock, 1986	61	2	3.3	8	13.1
Lockwood, 1986	55	4	7.3	15	27.3
Clauvel, 1986	14	7	50.0	5	35.6
Pincani, 1987	103	8	7.7	8	7.7
Unander, 1987	39	-	-	42	42.4
Petri, 1987	44	9	20.5	5	11.4
Barbui, 1988	49	7	14.0	4	8.0
Tchobroustky, 1988	57	3	5.3	12	21.0
Deleze, 1989	38	-	-	3	12.6
INPer, 1990	27	-	-	13	48.0

El título del AcL puede variar con el embarazo. Cowchock y Lockshin han reportado un incremento en el título en los pacientes al inicio del embarazo (44, 42). Otras complicaciones que se han reportado son la Preeclampsia (52).

Tratamiento

En 1975 Nilsson y col. sugirieron tratar a las pacientes con evidencia serológica y pérdida fetal (5). En 1982, Lubbe y col. fueron los primeros en tratar pacientes con bajas dosis de aspirina y prednisona. Trataron inicialmente a 6 mujeres con pérdidas fetales recurrentes y AL positivo, administrando 75mg de aspirina por día y 40 a 60mg de prednisona. Cinco de las 6 pacientes

respondieron con negativización del AL y todas lograron tener un hijo vivo (41). Triplett, revisa la información bibliográfica hasta 1989 de las pacientes con AL positivo, embarazadas y que han recibido tratamiento con aspirina y prednisona: 34 de 45 embarazos lograron un hijo vivo (41). Sin embargo, estos resultados son controvertidos debido al mejor cuidado prenatal de estas pacientes por el monitoreo que se realiza durante el embarazo. Un ejemplo de estos es el estudio de los flujos de la arteria umbilical, con esta técnica es posible monitorear la patología vascular de la placenta. Trüdinger (45), reporta la evolución de 6 embarazos que fueron monitorizados desde la semana 24 realizando el nacimiento del producto al encontrar deterioro del estudio de los flujos arteriales, con resultados satisfactorios.

Los autores que están a favor del uso de prednisona consideran la capacidad de inmunosupresión deseada por la presencia del Anticuerpo. La aspirina disminuye la producción del Tromboxano A₂ y teóricamente puede así prevenir la trombosis de los pequeños vasos. Las complicaciones de los esteroides incluyen fascies cushinoide, retardo en la cicatrización, acné, infección. Lubbe sugiere iniciar tratamiento inmediatamente que el embarazo se ha diagnosticado; la asociación de Asa y PDN, negativiza el AL, no los títulos de AcL. Liggins y Tochobroutsky han tratado a sus pacientes únicamente con dosis bajas de aspirina de 75 a 100 mg/día con

resultados satisfactorios. Otros reportes aislados sugieren inmunosupresores como Azathioprina (41).

La Heparina fue por primera vez usada en 1984 por Gardlund (46). Lubbe y col. combinaron Heparina con Asa en una paciente. La primera serie de pacientes fue reportada por Rosove en 1987 (47); ellos iniciaron el tratamiento desde la semana 12, con heparinización completa, 24,000 Us/día dividida en dosis, cada 12 hrs. y de administración subcutánea, lograron 8 de 9 productos viables. El uso de heparina a largo plazo se ha relacionado con osteoporosis.

Otros intentos terapéuticos incluyen Plasmaféresis (48), Aspirina y Dipiridamol y el uso de Inmunoglobulina intravenosa (49, 50).

MATERIAL Y METODOS

En noviembre de 1989, comenzamos un estudio prospectivo de pacientes con antecedentes de pérdidas fetales repetitivas y que reunían los criterios de Lubbe (12), para la investigación de los Anticuerpos Anticardiolipina. Todas las pacientes acudían de forma espontánea o referidas de otra institución, a control de su reciente gestación, en la Consulta Externa del Instituto Nacional de Perinatología. Trece tenían diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido Primario (Grupo I), 16 eran referidas por Enfermedad Autoinmune Inactiva y 14 pacientes tenían antecedentes de pérdida fetal, trombosis y/o trombocitopenia (Grupo III). Veintiocho pacientes formaron el Grupo IV, todas ellas sanas, cursando un embarazo normal y sin antecedentes de pérdidas fetales.

Los grupos fueron comparables en edad, número de gestaciones, pérdidas fetales previas y edad gestacional, a excepción del último grupo.

A todas se les realizó una historia clínica completa y se les hizo seguimiento en el embarazo hasta los 40 días postevento obstétrico, anotándose en una hoja de recolección de datos la evolución del embarazo, sus complicaciones si éstas existían, edad

gestacional de resolución del embarazo, vía de resolución y resultado perinatal.

Fueron excluidas las pacientes desde su primera consulta si no llenaban los siguientes:

Criterios de Inclusión

- Embarazo <12 semanas de gestación.
- Tener diagnóstico previo de Síndrome Antifosfolípido Primario o Enfermedad Autoinmune y que hayan llenado para su diagnóstico los criterios clínicos y serológicos recomendados por la Asociación de Reumatología Americana.
- En enfermedades autoinmunes, demostrar inactividad de la enfermedad con criterios clínicos y con negatividad de anticuerpos antinucleares y determinación de C3 y C4 en cifras de normalidad.
- Pacientes con aborto habitual o pérdidas inexplicables del 2o. y 3er. trimestre, asociada o no a trombosis, trombocitopenia.
- Aceptación y cooperación de la paciente.

Aquellas pacientes que poseían algunos de los siguientes criterios eran excluidas:

Criterios de Exclusión

- Enfermedad sistémica agregada, que por sí sola comprometía la evolución y éxito del embarazo, e.g., daño renal, cardíaco, cerebral.
- Causa demostrable de la pérdida fetal, e.g., insuficiencia itsmico cervical.

Anticuerpos Anticardiolipina

Se exigió ayuno en las pacientes. Se tomó una muestra de 8cc (dos tubos) de sangre y se depositó en tubos Vacutainer sin anticoagulante. Se centrifugó la muestra para separar el suero depositándolo en tubos de polipropileno y congelándolo de inmediato a -20°C. Se mantuvo en congelación hasta su envío al laboratorio de referencia (Laboratorio de Reumatología e Inmunología del INNSZ).

La determinación de los anticuerpos ACL se realizó por duplicado con la técnica Elisa usando cardiolipina como antígeno. De acuerdo a lo descrito por Loizou y Gharavi (51) y modificado y estandarizado por el laboratorio de referencia (INNSZ).

La técnica consiste en sensibilizar placas de plástico con cardiolipina comercial disuelta en etanol absoluto (Sigma Chemical, Co.), 50 µl por pozo en un sistema de vacío con atmósfera inerte.

Bloquear los sitios no ocupados con amortiguador salino fosfatos (PBS) 10mM, conteniendo 10% de suero bovino. Realizar lavado extenso (4 veces con PBS) y añadir el suero humano diluido 1:100 con el PBS y suero bovino fetal. Incubar, lavar y añadir un primer anticuerpo. Este es una IgG caprina, a anti-IgG humana (fc) de Kappel Organon. Incubar, lavar y añadir el segundo anticuerpo, anti-IgG de cabra, producido en conejo y marcado con peroxidasa.

Tras incubación y lavado, se revela la reacción con ortofenilendiamina y peróxido de hidrógeno. La intensidad del color se mide en un fotómetro automático computarizado (Micro Elisa Reader) a 490 nm de longitud de onda, utilizando como blanco una solución de ácido sulfúrico al 2n.

Los valores de corte se obtuvieron del límite superior de la media + 2 DS de las pacientes normales del laboratorio de referencia. Los valores considerados como anormales para IgG fueron mayores de 1.9 unidades (AU) y los valores para IgM de anticuerpos anticardiolipina fueron considerados anormales si eran mayores de 2.4 AU.

Análisis estadístico: medias porcentuales, medias y la X_2 con prueba de corrección de Yates, 95% de confianza y un grado de libertad.

Definiciones Operacionales

Para la presente tesis, las siguientes definiciones serán empleadas:

Crterios de Lubbs para el estudio del anticuerpo anticardiolipina (12)	<ul style="list-style-type: none"> • Muerte fetal inesperada en el 2o. o 3er. trimestre. • Pérdidas fetales recurrentes en el 1er. trimestre. • Enfermedad autoinmune con sospecha subclínica o actividad clínica. • Eventos trombóticos previos. • Alteración en estudios de coagulación: <ul style="list-style-type: none"> • Alargamiento del tiempo de protrombina o tiempo parcial de tromboplastina. • Trombocitopenia. • Pruebas positivas para: <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos antinucleares. • Anticuerpos anti-DNA. • VDRL falsos positivos.
Periodo perinatal	Desde la semana 20 de gestación hasta el día 28 de vida extrauterina (OMS).
Aborto habitual	Pérdidas de gestación en las primeras 20 semanas y por 3 ó mas ocasiones consecutivas.
Resultado perinatal	Es el obtenido de un embarazo a partir de la semana 20 y medido en función de la viabilidad o patología fetal o neonatal.
Pérdidas fetales de repetición	Cuando ha ocurrido la presente y por lo menos una pérdida pasada asociada a alguna patología en embarazos de más de 20 semanas.
Muerte neonatal	Incluye la temprana y tardía, de primer momento de vida extrauterina hasta el día 28 de ésta (27).
Vivos postneonatales	Quienes sobrevivieron el día 28 de vida extrauterina, independiente de haber presentado muerte en vida de lactante.

Complicaciones perinatales	Las presentadas como consecuencia del evento obstétrico en la madre o el producto. Se consideran en esta revisión en función de la presencia de Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo (EHAE), Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU), nacimiento pretérmino.
EHAE	Presencia de hipertensión arterial sistémica a partir de la semana 20 de la gestación (27).
RCIU	Recién nacido quien presenta peso al nacer por debajo del percentil 10 de la curva diseñada ex-profeso (27).
Nacimiento pretérmino	El que ocurre antes de la semana 37 de la gestación. Se incluye a los inmaduros que nacen entre la semana 21 a 27.
Troficidad	La relación que muestra el peso al nacer con la edad gestacional por amenorrea en la tabla de Lubchenco, determinando los eutróficos entre los percentiles 10 a 90.
VDRL falso positivo	La presencia de la prueba positiva, con pruebas treponémicas específicas negativas por más de dos determinaciones con diferencia de 6 meses entre ellas (41).
Trombocitopenia	Cifra de plaquetas menor a $150 \times 10^9/l$
Tiempo parcial de la tromboplastina alargado	Cuando la determinación de la realización del tiempo parcial de tromboplastina activada del paciente sea mayor de 7 segundos en relación al testigo normal.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos se describen individualmente por cada grupo tomando como generalidades los antecedentes obstétricos de pérdidas fetales por abortos, óbitos y muertes neonatales, así como los vivos postneonatales. Seguido de esto, se describe el resultado perinatal y las pérdidas por abortos del embarazo estudiado.

Posteriormente, se determina la relación de las complicaciones obstétricas presentadas en función de la presencia de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, retardo en el crecimiento intrauterino y nacimientos de productos inmaduros y pretérminos.

Se describe, por último, la edad gestacional y el peso al nacer de los productos que alcanzaron una edad mayor a 30 semanas.

En la parte final, se trata de establecer la significancia estadística de los hallazgos más relevantes de las variables estudiadas entre los grupos de casos y entre estos y el grupo control, midiendo específicamente en relación del resultado perinatal.

**Grupo I: Anticuerpo anticardiolipina positivo.
Enfermedad autoinmune negativo.**

Generalidades

n = 13.

Edad promedio: 26.6 años. Rango: 18-32.

ANTECEDENTES OBSTETRICOS Y RESULTADOS PERINATALES PREVIOS		
Número de embarazos previos en las 13 pacientes: 38.		
Abortos	22/38	0.57
Obitos	13/38	0.34
Muertes neonatales	2/38	0.05
Vivos postneonatales	1/38	0.04

RESULTADOS OBSTETRICOS Y PERINATALES DEL EMBARAZO ESTUDIADO		
Número de embarazos resueltos: 13.		
Abortos	5/13	0.382
Obitos	2/13	0.154
Muertes neonatales	2/13	0.154
Vivos postneonatales	4/13	0.31

ASOCIACION CON PATOLOGIA PERINATAL		
Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo	7/8	0.88
Retardo en el crecimiento intrauterino	4/6	0.66
Inmaduros y pretérminos	5/8	0.62
Pérdidas (óbitos + muertes neonatales) asociadas a EHAE	4/4	1.00

CARACTERISTICAS FISICAS		
Peso al nacer (global)	x= 1.712	1.200-2.650
Peso al nacer de las muertes neonatales	x= 1.525	1.250-1.800
Peso al nacer de los vivos postneonatales	x= 1.806	1.200-2.650
Eutróficos (global)	2/6	0.33
Hipotróficos (global)	4/6	0.67
Eutróficos de las muertes neonatales	0/2	0.0
Eutróficos de los vivos actuales	2/4	0.5
Hipotróficos de las muertes neonatales	4/6	0.67
Hipotróficos de los vivos actuales	2/4	0.5
Edad gestacional de la resolución del embarazo (global)	35.4 sem.	33.4-38.5
▪ De las muertes neonatales	34.2	33.4-35.1
▪ De los vivos actuales	36.6	34.1-38.5

Particularidades:

SEGUN EL CRITERIO DE ESTUDIO DEL ANTICUERPO las pacientes se incluyeron por:		
Antecedentes de pérdidas fetales	10/13	0.77
Antecedentes de trombosis	1/13	0.07
Antecedentes de pérdidas y trombosis	2/13	0.16

Grupo II: Enfermedad Autoinmune.

Generalidades

n = 18.

Edad promedio: 28.2 años. Rango: 18-36.

ANTECEDENTES OBSTETRICOS Y RESULTADOS PERINATALES PREVIOS		
Número de embarazos previos en las 18 pacientes: 37.		
Abortos	10/37	0.27
Obitos	11/37	0.30
Muertes neonatales	1/37	0.40
Vivos postneonatales	5/37	0.40

RESULTADOS OBSTETRICOS Y PERINATALES DEL EMBARAZO ESTUDIADO		
Abortos	2/18	0.11
Obitos	2/18	0.11
Muertes neonatales	4/18	0.22
Vivos postneonatales	10/18	0.56

ASOCIACION CON PATOLOGIA PERINATAL		
Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo	4/16	0.25
Retardo en el crecimiento intrauterino	8/14	0.57
Inmaduros y pretérminos	12/17	0.70
Pérdidas (óbitos + muertes neonatales) asociadas a EHAE	2/6	0.33

GRUPO I
Cuadro Descriptivo
(n=13)

Anticuerpos anticardiolipina Criterios clínicos Evidencia de autoinmunidad	POSITIVOS POSITIVOS NEGATIVOS
AAC: 13/13 AL: 5/13 (0.38) X EDAD: 26.6 (18-32)	
ANTECEDENTES (n=38)	RESULTADO PERINATAL (N=13)
Abortos 22/38 (0.57)	A 5/13 (0.38)
Obitos 13/38 (0.34)	O 2/13 (0.15)
Muerte neonatal 2/38 (0.05)	MN 2/13 (0.15)
Vivos postneonatales 1/38 (0.04)	MP 4/13 (0.32)
RESULTADO. Asociación con:	Perdidas asociadas a EHAE (O=MN/N:EHAE) 4/4 (1.0)
EHAE 7/8 (0.88)	
RCIU 4/6 (0.66)	
Inmaduros y Pretérminos 5/6 (0.82)	
Términos 3/3 (1.00)	
PESO	TROPICIDAD
RN vivos x: 1.712 (1.200-2.650)	Eutróficos 2/6 (0.33)
MN x: 1.525 (1.250-1.800)	MN 0/2 (0.00)
Lactantes vivos x: 1.306 (1.200-2.650)	Vivos 2/4 (0.65)
	Hipotróficos 4/6 (0.67)
	MN 2/2 (1.00)
	Vivos 2/4 (0.05)
EDAD GESTACIONAL	
Global 35.4 (33.4-38.5)	
MN 34.2 (33.4-35.1)	
Vivos 36.6 (34.1-38.5)	
PARTICULARIDADES	
CRITERIOS DE INCLUSION	
Pérdidas	0.77
Trombosis	0.07
Pérdidas + Trombosis	0.16

GRUPO II
Cuadro Descriptivo
(n=18)

Anticuerpos anticardiolipina Criterios clínicos Evidencia de autoinmunidad		POSITIVOS/NEGATIVOS POSITIVOS/NEGATIVOS POSITIVA
AAC: 7/18 (0.38)		X EDAD: 26.6 (18-32)
ANTECEDENTES (n=37)	RESULTADO PERINATAL (N=18)	
Abortos	10/37 (0.27)	A 2/18 (0.11)
Obitos	11/37 (0.30)	O 2/18 (0.11)
Muerte neonatal	1/37 (0.03)	MN 4/18 (0.22)
Vivos postneonatales	15/37 (0.40)	VP 10/18 (0.56)
RESULTADO. Asociación con:	Pérdidas asociadas a EHAE	
EHAZ	4/16 (0.25)	((O + MN) > 20) 2/6 (0.33)
RCIU	8/14 (0.57)	
Inmaduros y Pretérminos	12/17 (0.70)	
PESO	TROFICIDAD	
Global x: 1.949 (.750-3.100)	Eutróficos 6/14 (0.43)	
RN vivos x: 2.434 (1.200-3.100)	MN 0/4 (0.00)	
MN x: 1.050 (.750-1.250)	Vivos 5/10 (0.06)	
	Hipotróficos 8/14 (0.57)	
	MN 4/4 (1.00)	
	Vivos 4/10 (0.04)	
EDAD GESTACIONAL		
Global	32.6 (30.1-38.4)	
MN	30.1 (27.4-32.0)	
Vivos	36.3 (34.0-38.4)	
Obito	29.5	
PARTICULARIDADES		
DIAGNOSTICO		
Lupus eritematoso sistémico		0.56
Artritis reumatoide		0.11
Esclerodermia		0.05
Enfermedad mixta del tejido conectivo		0.05
Miastenia gravis, síndrome de Raynaud, púrpura trombocitopénica autoinmune		0.23
AAC (+) Lupus eritematoso sistémico		0.85

Resultado + Anticuerpo Anticardiolipina (7/18)			
Positivo		Negativo	
Abortos	(0.14)	Abortos	(0.09)
Obitos	(0.14)	Obitos	(0.09)
Muerte neonatal	(0.14)	Muerte neonatal	(0.23)
Vivos postneonatales	(0.53)	Vivos postneonatales	(0.54)

GRUPO III
Cuadro Descriptivo
(n=14)

Anticuerpos anticardiolipina Criterios clínicos Evidencia de autoinmunidad		NEGATIVOS POSITIVOS NEGATIVO
X EDAD: 29.7 (23-32)		
ANTECEDENTES (n=38)		RESULTADO PERINATAL (n=14)
Abortos 12/38 (0.31)		A 1/14 (0.07)
Obitos 14/38 (0.38)		O 4/14 (0.28)
Muerte neonatal 0/38 (0.00)		MN 1/14 (0.07)
Vivos postneonatales 12/38 (0.31)		VP 8/14 (0.58)
RESULTADO. Asociación con:		Pérdidas asociadas a
EHAE 4/13 (0.25)		EHAE (0.50)
RCIU 4/9 (0.30)		
Inmaduros y Pretérminos 8/13 (0.61)		
PESO		TROPICIDAD
Global . . . x: 2.365 (.700-3.750)		Eutróficos 5/9 (0.56)
RN vivos . . x: 2.574 (1.300-3.250)		Hipotróficos 4/9 (0.44)
MN 1 caso (0.700)		
EDAD GESTACIONAL		
Global 33.6 (29.0-38.2)		
MN 1 caso (29)		
Vivos 36.5 (32.3-38.2)		
PARTICULARIDADES		
CRITERIOS DE INCLUSION		
Antecedentes trombosis		0.36
Antecedentes pérdidas		0.60
Trombocitopenia no autoinmune		0.04

GRUPO IV
Cuadro Descriptivo
(n=25)

Anticuerpos anticardiolipina A DETERMINAR		Criterios clínicos NEGATIVO		Evidencia de autoinmunidad NEGATIVO		Sin patología médica previa	
X EDAD: 24.5 (15-32)							
ANTECEDENTES (n=58)				RESULTADO PERINATAL (N=25)			
Abortos				A			
Obitos				O			
Muerte neonatal				MN			
Vivos postneonatales				VP			
RESULTADO. Asociación con:				Perdidas asociadas a			
EHAE				EHAE			
RCIU							
Pretrémicos							
Términos							
PESO				TROFICIDAD			
Global x: 3.156 (2.250-3.500)				Eutroáficos			
RN vivos x: 3.074 (2.835-3.500)				Hipotroáficos			
MN 1 caso (2.250)							
Pretrémicos							
Términos							
PARTICULARIDADES							
AAC Positivo							

Con los datos obtenidos en la información descriptiva anterior, se procedió a buscar asociaciones significativas estadísticamente utilizando la prueba de χ^2 con corrección de Yates, tomando como variable la presencia de AcL con relación a los hallazgos más relevantes del resultado perinatal con relación a las pérdidas fetales, abortos, muertes neonatales y vivos postneonatales presentados en el embarazo estudiado en los Grupos I, II, III, no mostrando una diferencia significativa. (Tabla 3 y 4).

TABLA 3
ANTECEDENTES

	I	II	III
n	38	37	38
Edad (media)	26.6	28.2	29.7
Abortos	0.57	0.27	0.31
Obitos	0.34	0.30	0.38
Muerte Neonatal	0.06	0.03	0.00
Vivos Postneonatales	0.04	0.40	0.31

Al aplicar la prueba a pacientes del Grupo II, relacionando la presencia de AcL positivo y negativo para los mismos hallazgos, tampoco mostró significancia. La asociación entre los tres grupos y en cada grupo entre si, entre el manejo con aspirina, el resultado perinatal y las complicaciones perinatales no mostró significancia estadística.

TABLE 4
RESULTADOS

	I	II	III
Abortos	0.38	0.11	0.07
Obitos	0.15	0.11	0.28
Muerte Neonatal	0.15	0.22	0.07
Vivos postneonatales	0.32	0.56	0.58
PESO (media)	1.712	1.949	2.365
Muerte Neonatal	1.525	1.050	0.700
Vivos Postneonatales	1.806	2.434	2.5
EDAD GESTACIONAL (media)	35.4	32.6	33.6
Muerte Neonatal	34.2	30.1	29.0
Vivos postneonatales	36.6	36.3	36.5

Buscando la relación de los hallazgos de las complicaciones perinatales, considerando éstas como la presencia de EHAE, RCIU y nacimientos de productos inmaduros y pretérminos, se aplicó la prueba a las pacientes de los tres grupos de estudio, encontrando como única asociación significativa la presencia de EHAE en el Grupo I, que son las portadoras del AcL positivo. (Tabla 5)

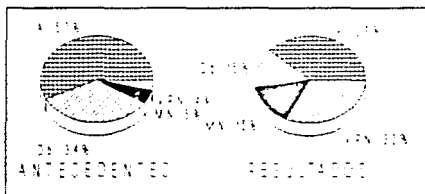
TABLE 5
RESULTADOS

Complicaciones	I	II	III
EHAE	7/8 (0.88)	4/16 (0.25)	4/13 (0.25)
RCIU	4/6 (0.66)	8/14 (0.57)	4/9 (0.30)
Inmaduros y pretérminos	5/8 (0.62)	12/17 (0.70)	8/13 (0.61)

Considerando las complicaciones perinatales descritas, se aplicó la prueba entre cada uno de los grupos de estudio y el Grupo IV de pacientes normales. Se encontró una diferencia significativa en cada una de estas asociaciones, exceptuando la presencia de EHAE en el Grupo II de las portadoras de la Enfermedad Autoinmune y en el Grupo IV.

Comparando los antecedentes obstétricos con el resultado del embarazo estudiado para las variables de abortos, óbitos, muertes neonatales y vivos postneonatales de los tres primeros grupos, no se encontró una diferencia significativa.

Grupo I
Anticardiolipina (+)
Antecedentes de Peridas

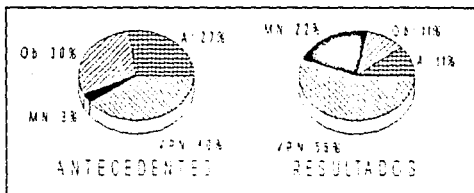


n=38

n=13

A: Abortos Ob: Óbitos MN: Muerte Neonatal VPN: Vivos Post Neonatales

Grupo II
Enfermedad Autoinmune

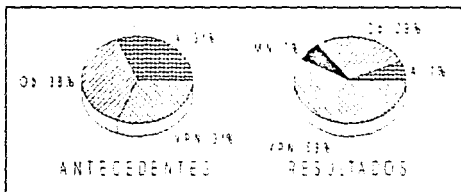


n=37

n=18

A: Abortos Ob: Obitos MN: Muerte Neonatal VPN: Vivos Post Neonatales

Grupo III
Anticuerpos Anticardiolipina [-]
Antecedentes de Pérdidas



n=37

n=18

A: Abortos Ob: Obitos MN: Muerte Neonatal VPN: Vivos Post Neonatales

La presencia de Acl positivo en el Grupo IV, comparado con el Grupo II, el de las portadoras de enfermedad autoinmune, si presentó una diferencia significativa. La edad de las pacientes de los cuatro grupos, fue similar de acuerdo a lo planeado.

D I S C U S I O N

Con los resultados obtenidos, se encontró que se cumplió con el principal objetivo de la investigación, el cual era contar con una información de referencia sobre la frecuencia del ACL en la población de riesgo de pérdidas y el comportamiento clínico de cada grupo con respecto al resultado perinatal y la recurrencia del evento de la pérdida.

Aún cuando el propósito del estudio es solamente descriptivo, se buscó establecer asociaciones estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos, en lo que respecta a la recurrencia de pérdidas en los tres grupos de casos no se encontró esta significancia; aunque porcentualmente sí aparece una disminución de las pérdidas que pudieran estar influidas por el inicio del control prenatal a edades tempranas (promedio de 14.5 Sem.) y un intervalo de consulta por Gineco-Obstetrícia de una cada tres semanas, además de la valoración y seguimiento por los servicios de Hematología, Medicina Interna, Ultrasonografía y Monitorización Maternofetal.

El tratamiento con aspirina, además de no mostrar una diferencia significativa, no fue manejada clínicamente como un criterio definido ni como una variable en el estudio, aunque se

observaron casos aislados que mostraron un efecto favorable en el resultado perinatal.

El estudio de las complicaciones es relevante anotar la presencia de EHAE en el Grupo I, portador de AcL positivo, cuando se relacionó con los demás grupos de casos II y III, que también presentaron hipertensión como su mayor complicación, lo que difiere con lo reportado en la literatura, donde refieren este hallazgo como ocasional (52).

Se plantea la interrogante de cual será la prevalencia del AcL en las pacientes que presentan EHAE en el INPer, la cual es la inquietud más importante obtenida en la asociación estadística aplicada a los grupos de casos.

La prevalencia de AcL en la población normal estudiada fue del 33, lo que coincide con lo reportado en la literatura (41).

**Incidencia de Anticuerpos Anticardiolipina
en Población Obstétrica Normal**

Autor, año	Población	AcL	%
Harman, 1986	87	1	1.2
Scott, 1987	25	3	12.0
Branch, 1987	562	20	3.6
Laskin, 1988	34	8	22.0
Pattism, 1988	1000	29	2.9
Lockwood, 1988	737	16	2.2
Mc Hugh, 1988	121	12	9.9
INPer, 1990	28	1	3.0

La diferencia estadística entre este hallazgo y la encontrada en la población con riesgo a ser portadora por sus antecedentes es significativa, según lo esperado y reportado.

En la asociación de los grupos de casos I, II, III y el Grupo Control IV, de la presencia de complicaciones, todas las diferencias fueron significativas, excepto la presencia de EHAE en el grupo de enfermedades autoinmune, el II. Ello muestra cómo esta patología per se en su fase de inactividad, no condiciona riesgo para esta complicación.

La mayor presentación de RCIU y nacimientos inmaduros y pretérmino en los grupos de casos no es concluyente, pues no se estudiaron ni manejaron otras variables condicionantes de estas patologías en ninguno de los grupos.

Con lo enunciado y de acuerdo a los propósitos y metodología del estudio, esta aporta para el conocimiento y casuística del Instituto, un bosquejo general de la asociación del AcL en su población obstétrica y pone en claro algunos elementos que ameritan estudios individuales subsiguientes, siendo para nuestro criterio la asociación de AcL y la EHA.E. el más importante.

B I B L I O G R A F I A

1. Larsen SA, Bradford LL: Serodiagnosis of Syphilis. En Rose NR Friedman H. Foher JL (Eds.) Manual of Clinical Laboratory Immunology. Cap 6-8 Am. Microbial Soc. 1986, 425.
2. Pangborn M.C.: A new Serologically Active Phospholipid from Beef Heart. *Proc. So. Exp. Biol. Med.* 1941, 48: 484-6.
3. Conley CL, Hartmon RC.: Hemorrhagic Disorder Caused by Circulating Anticuaaglatin Patients With Disseminated Lupus Erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1952, 31: 621-2.
4. Frick PG: Acquire Circulating Anticoagulants in Systemic "Colagen Disease". Autoimmune Thromboplastin Deficiency. *Blood*, 1955; 10: 691-706.
5. Laurell AB, Nilsson IM.: Hypergamma-Globulinaemia, Circulating Anticoagulant, and Biological False Positive Wasserman Reaction: A Study of Two Cases. *J. Lab. Clin Med.* 1975, 49: 694-707.
6. Feinstein DI, Rappaport SI.: Acquired Inhibitor of Blood Coagulation. *Prog. Hemost Thromb.* 1972, 1: 75-95.
7. Bowie EJM.: Thrombosis in Systematic Lupus Erymatosus Despite Circulating Anticoagulants. *J. Lab. and Clinic. Med.* 1963, 62: 416-430.
8. Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM et al: Anticardiolipin Antibodies: Detection by Radioimmunoassay and Association with Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet.* 1983, 2: 1211-1214.
9. Hugges GRV, Harris N, Gharavi AE.: The Anticardiolipin Syndrome. *J. Rheumatol.* 1986, 13: 486-489.
10. Harris EN: Syndrome of the Black Swan. *Br. J. Rheumatol.* 1987; 26: 324-326.
11. Triplett DA, Brandt JT, Musgrave KA, Orr C.: Relationship Between Lupus Anticoagulants and Antibodies to Phospholipids. *JAMA* 1988; 259: 550-554.
12. Lubbe WF, Graham C, Liggins MB.: Lupus Anticoagulant and Pregnancy. *Am. J. Obstet Gynaecol.* 1985; 151: 322-7.

13. Nawroth PP, Handley D, Stern DM.: The Multiple levels of Endothelial Cells Coagulation factor Interactions. *Clinics in Haematology*. 1986, 15: 293-321.
14. Exner T, Rickard A, Kronenberg H.: A Sensitive Test Demonstrating Lupus Anticoagulant and Its Behavioural Patterns. *British Journal of Haematology* 1978; 40: 143-151.
15. Vermylen J, Blochmans D, Spitz B et al.: Thombosis as an immune phenomenon. *Clinical Immunology and Allergy*, 1987; 1(3): 619-641.
16. Brach DW, Pote NS, Scott JR: The demonstration of lupus anticoagulant by an enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA). *J Clin Exp Immunol*, 1986; 29: 296-307.
17. Harris EN, Gharavi AE, Hughes GRV, Eds. Proceedings of the First World Symposium on Antiphospholipid Antibodies. *Eur J Rheumatol Inflamm*, 1984; 7: 1-24.
18. Harris EN, Gharavi AE, Patel SP, Hughes SRV: Evaluation of the anticardiolipin test: report of an International Workshop held the 4 of April, 1986. *Clin Exp Immunol*, 1987; 58: 215-222.
19. Laskin CA, Solonika CA: Anticardiolipin antibodies: smoking gun or smoke screen? *J Rheumatol*, 1988; 15: 7-9.
20. Harmon CE, Lee LA, Provost TT: Anticardiolipin antibodies in normal and lupus pregnancy. *Arthritis Rheum*, 1986; 29: 256 (Abstract E23).
21. Shapiro S, Thiagarajan P: Lupus anticoagulants. *Progress in Hemostasis and Thrombosis*, 1982; 5: 263-285.
22. Carreras LO, Vermylen JG: Lupus anticoagulant and thrombosis; possible role of inhibition of prostacyclin formation. *Thrombosis and Haemostasis*, 1982; 48: 38-40.
23. Mueh JR, Herbst JD, Rapaport SI: Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Annals of Internal Medicine*, 1980; 22: 156-159.
24. Gleicher N: Pregnancy and autoimmunity. *Acta Haematol (Basel)*, 1986; 76: 66-77.
25. Branch DW: Immunologic disease and fetal death. *Clin Obstet Gynecol*, 1987; 10: 295-311.

26. Lubbe WF, Liggins GC: Role of lupus anticoagulant and autoimmunity in recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Endocrinol*, 1988; 5: 181-190.
27. Instituto Nacional de Perinatología (SSA, México). Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia. Subdirección Médica. 1990.
28. Scott JR, Pote NS, Branch DW: Immunologic aspects of recurrent abortion and fetal death. *Obstet Gynecol*, 1987; 70: 645-656.
29. Salat-Baroux, J: Recurrent spontaneous miscarriage. *Am J Hematol*, 1987; 26: 175-78.
30. Soulier JP, Boffa MC: Avortements à répétition, thromboses et anticoagulant circulant antithromboplastin. *Nouvelle Presse Médicale*, 1980; 9: 359-364.
31. De Wolf F, Carreras LO, Moerman P et al: Decidual vasculopathy, recurrent fetal loss and a Lupus anticoagulant. *Am J Obstet and Gynecol*, 1982; 142: 329-334.
32. Lockshin MD, Duzin MI, Galí S et al: Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 1985; 312: 152-154.
33. Carreras LO, Wermylen J, Spitz B, Van Assche A: Lupus anticoagulant and inhibition of prostacyclin formation in patients with repeated abortion, intrauterine growth retardation and intrauterine death. *Br J of Obstet and Gynecol*, 1981; 88: 390-394.
34. Carreras LO, Defreyn G, Machin SJ et al: Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant; detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet*, 1981; 1: 244-246.
35. Comp PC et al: Human thromboxodulin is inhibited by IgG from 2 patients with no specific anticoagulants. *Blood*, 1983; 62 (suppl): 299.
36. DelezeM, Ruiz Argüelles GJ, Alarcón-Segovia D: Deficiencia funcional de proteína C de coagulación asociada a síndrome de anticardiolipina. XXVIII Jornada Anual, Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología, AC; 1987.

37. Harris EN, Asheron RA, Gharavi: Thrombocytopenia in SLE: Association with anticardiolipin antibodies. *Br J Haematol*, 1985; 59: 227-230.
38. Elias M, Eldar A: Thromboembolism in patients with the lupus type circulatory anticoagulant. *Arch Intern Med*, 1984; 144: 510, 515.
39. Scott W, Walsh, Bert J, Allen NM: Placental prostacyclin production in normal and toxemic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 151: 110-5.
40. Harris EN, Mphil DM, Asherson RA et al: Thrombosis, recurrent fetal loss and thrombocytopenia. *Arch Intern Med*, 1986; 146: 2153-2156.
41. Triplett. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Am J Repr Immunol*, 1989; 20: 52-67.
42. Lockshin MD, Qamart T, Druzin ML et al: Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant and fetal death. *J Rheumatol*, 1987; 14: 259-362.
43. Deleze M, Alarcón Segovia, Valdés-Macno E et al: Relationship between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in patients with SLE and apparently healthy women. *J Rheumatol*, 1989; 16: 6.
44. Cowchock S, De Horatios RJ, Lindblad S: Anticardiolipin antibodies during pregnancy. *J Rheumatol*, 1987; 14: 160-161.
45. Trudinger BH, Cook CM, Jones C, Giles WB: A comparison of fetal heart rate monitoring and umbilical artery waveforms in recognition of fetal compromise. *Br J Obstet Gynecol*, 1986; 91: 171-175.
46. Gardlund B: The lupus inhibitor in thromboembolic disease and intrauterine death in the absence of systemic lupus. *Acta Med Scand*, 1984; 215: 293-298.
47. Rosove MH: Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anticardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol*, 1990, 75: 630.
48. Ferro D, Quintarelli C, Russo G, Valesini G et al: Successful removal of antiphospholipid antibodies using repeated plasma exchange and prednisone. *Clin Exp Rheumatol*. 1989; 7: 103-104.

49. Wallenberg HSC, Rotsman N: Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low dose aspirin and dypiridamole. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; 157: 1230-1235.
50. Bernstein RM, Crawford RJ: Intravenous IgG therapy for anticardiolipin syndrome: a case report. *Clin Exp Rheumatol*, 1988; 6: 198 (Abstract 8).
51. Loizus MC, Crea JD, Rudge AC et al: Measurements of anticardiolipin antibodies by an enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA). Standardization and quantitation results. *Clin Exp Immunol*, 1985; 62: 728-745.
52. Branch DW, Andres R, Digre K, Rote N: The association of antiphospholipid antibodies with severe preclampsia. *Obstet Gynecol*, 1989; 71: 541.