

11217

25

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División estudios de postgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3
Centro Médico Nacional La Raza



Subdivisión de Estudios de Postgrado
División de Estudios de Postgrado

MARCADORES INMUNOLOGICOS DE ACTIVIDAD EN LÍQUIDO AMNIOTICO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y/O SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO Y SU INFLUENCIA EN EL RESULTADO PERINATAL

TESIS

para obtener el título de especialidad en Ginecología y Obstetricia presenta:

Dra. Carmen Alicia Sánchez Rodríguez

Asesor:

Dra. Polita del Rocío Cruz Cruz

Colaboradores:

Dr Luis Javier Jara Quezada

Dr Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Dra Ma Antonia Basalvivazo Rodríguez

Dra. Sonia Verdejo

264453
DRA. MA. ANTONIA BASALVIVAZO RODRIGUEZ
CO-ORDINADORA
MÉDICA



CENTRO MEDICO LA RAZA
Hospital de Ginecología y Obstetricia
del Centro Médico Nacional La Raza

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**MARCADORES INMUNOLOGICOS DE ACTIVIDAD EN LÍQUIDO
AMNIOTICO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO Y/O
SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO Y SU INFLUENCIA EN EL
RESULTADO PERINATAL**

T E S I S

Dra. Carmen Alicia Sánchez Rodríguez

No. De Registro Oficial:

2001-692-0032

Asesor de tesis

Dra. Polita del Rocío Cruz Cruz

AUTORES

Dra. Carmen Alicia Sánchez Rodríguez

Médico Residente de 4° año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia

Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3

Centro Médico Nacional La Raza

Dra Polita del Rocío Cruz Cruz

Médico de base del servicio de Perinatología del

Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3

Centro Médico Nacional La Raza

COOLABORADORES

Dr Luis Javier Jara Quezada

Médico de base del servicio de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Dr Daniel Xavier Xibillé Friedmann

Médico Residente de 4º año de la Especialidad de Reumatología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza

Dra Ma. Antonia Basalvivazo Rodríguez

Médico de base del servicio de Enseñanza e Investigación

Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3

Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Sonia Verdejo

Médico de base del servicio de Biología de la Reproducción

Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3

Centro Médico Nacional La Raza

DEDICATORIA

A mis Padres y Hermano por su amor, apoyo y confianza a lo largo de mi carrera y de toda mi vida, ya que ellos me enseñaron a estudiar con dedicación y a buscar como fin principal en la vida el bien a los demás y con ello el amor a Dios.

A mi Esposo, por su gran apoyo en la elaboración de esta tesis

A la Dra. Polita Cruz por su desinteresada ayuda en el desarrollo de esta tesis.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los niveles de anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticardiolipina, C3 y C4 en suero materno y en líquido amniótico de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y/o síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) correlacionándolo con el resultado perinatal

MATERIAL Y METODOS: Se reclutó a pacientes con LES y/o SAAF con 15 a 32 semanas de edad gestacional, extrayéndoseles sangre de vena periférica y realizándoseles amniocentesis. Las muestras de líquido amniótico y sangre materna se procesaron en el laboratorio empleando un método de ELISA y nefelometría. Se efectuó el seguimiento de las pacientes en la consulta externa de perinatología y al final del embarazo se registró el resultado perinatal.

RESULTADOS: Un total de 16 pacientes se incluyeron en el estudio, 13 en el grupo de pacientes con enfermedad reumática (10 con LES y 3 con SAAF) y 3 pacientes controles. Solo 3 presentaban anticuerpos antiDNA en suero. No se detectaron anticuerpos antiDNA en el líquido amniótico de ningún paciente. Se buscó la presencia de: preeclampsia, retardo en el crecimiento intrauterino, óbito y amenaza de parto pretérmino. Dos pacientes presentaron preeclampsia, 1 paciente presentó retardo en el crecimiento intrauterino y 1 presentó amenaza de parto pretérmino. Ningún control presentó complicaciones perinatales. No hubo asociación entre los niveles séricos o en líquido amniótico de aCl o C3/C4 y complicaciones perinatales.

CONCLUSIONES: Los niveles de anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antiDNA, C3 y C4 no correlacionan con un resultado perinatal adverso.

ABSTRACT

Objective: Determine the levels of anti-DNA, anticardiolipin antibodies (aCl), C3 and C4 in maternal serum and amniotic fluid of patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and/or Antiphospholipid syndrome (APLS) and correlating it with the perinatal outcome

Material and Methods: Patients with SLE and/or APLS with pregnancies between 15 and 32 weeks of gestation were recruited, obtaining a sample of venous blood and amniotic fluid through amniocentesis. Amniotic fluid and maternal serum were processed using ELISA and nephelometric methods, Follow-up of patients was done on an outpatient basis and the perinatal outcome was registered at the end of pregnancy.

Results: 16 patients were included, 13 with rheumatic disease (10 with SLE and 3 with APLS), and 3 controls. Only 3 patients had positive anti-DNA in serum and none in amniotic fluid. Preeclampsia, intrauterine growth retardation (IUGR), neonatal death and preterm labour were evaluated. Two patients had preeclampsia, one had IUGR and one had preterm labor. No controls had perinatal complications. There was no association between serum or amniotic fluid levels of aCl, C3/C4 and perinatal complications.

Conclusion: Levels of aCl, anti-DNA, C3 and C4 do not correlate with and adverse neonatal outcome

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El embarazo induce activación del Lupus eritematoso sistémico (LES) en el 60% de las pacientes (1) Algunos autores encuentran mayor actividad en el segundo y tercer trimestre, así como en el puerperio (1,2,3,4), mientras que otros demuestran mayor activación en el primer trimestre (5,6)

La asociación entre la activación de lupus y el embarazo se ha reportado que ofrece un mal pronóstico perinatal (7); Se reporta preeclampsia hasta en el 30% de las pacientes con LES (8), óbito hasta en el 34% de las pacientes y de parto prematuro en el 22%; asociándose este hallazgo con la presencia de anticoagulante lúpico (9) La presencia de retardo en el crecimiento intrauterino se asocia en el 17% de los casos (8)

En el síndrome de anticuerpos antifosfolípido (SAAF) se encuentra trombosis, pérdida fetal, y trombocitopenia autoinmune (10,11,12) En pacientes embarazadas con SAAF se ha reportado una incidencia de preeclampsia de 48% y de hipertensión arterial inducida por el embarazo de 40% Así mismo se ha asociado a retardo en el crecimiento intrauterino en 30% y en una tercera parte de las pacientes con parto pretérmino (13,14)

Bendon encontró que la presencia de retardo en el crecimiento intrauterino en este tipo de pacientes se correlaciona fuertemente con los niveles de anticuerpos anticardiolipina (aCL) del tipo IgG (5) Cohen demostró la presencia de anticuerpos anticardiolipina en líquido amniótico en un 54.5% de pacientes con SAAF correlacionando este hallazgo con retardo en el crecimiento intrauterino (16)

Stabile demuestra la presencia de factores de complemento C3, C4, C5 en líquido amniótico de pacientes con embarazo entre 15 y 28 semanas obtenido mediante amniocentesis (17). Elimian correlaciona la presencia de C3 en líquido amniótico de pacientes con embarazo de 23-35 semanas y parto pretérmino (18)

Sin embargo no se ha investigado sobre la posible correlación entre la presencia de anticuerpos anti-DNA, anti-cardiolipina y los niveles de factores de complemento en líquido amniótico con la actividad de LES y SAAF y si su presencia contribuye a un mal resultado perinatal

OBJETIVO

Determinar los niveles de anticuerpos anti-DNA, anticuerpos anticardiolipina, fracciones de complemento C3 y C4 en suero materno y en líquido amniótico de pacientes con lupus eritematoso sistémico y/o síndrome de anticuerpos antifosfolípido y correlacionar con el resultado perinatal y la presencia de complicaciones como: retardo en el crecimiento intrauterino, amenaza de parto pretérmino, óbito y preeclampsia/eclampsia

MATERIAL Y METODOS

Se incluyó a pacientes embarazadas que fueran portadoras de Lupus Eritematoso Sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípido secundario o pacientes que tuvieran síndrome de anticuerpos antifosfolípido primario, con un embarazo entre las semanas 15 y 32 de la gestación. Asimismo se incluyó a pacientes sanas con la misma edad gestacional. Aquellas pacientes con embarazos menores a 15 semanas de gestación o mayores a 32 semanas se excluyeron. Asimismo se excluyó a los controles sanos cuyo embarazo no se encontrara entre las 15 y 32 semanas de gestación. Aquellas pacientes que no acudieran a sus controles prenatales periódicos también se excluyeron del presente estudio.

A cada paciente se les realizó historia clínica y exploración física general a su ingreso al estudio. Se les evaluó cada 4 semanas hasta la semana 27 de gestación posterior a lo cual se evaluaron cada 15 días. Asimismo las pacientes continuaron su control mensual por el departamento de Reumatología. En cada visita se realizaron los exámenes de laboratorio de rutina (biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina) que se consideraron pertinentes.

En la consulta externa del servicio de perinatología del Hospital de Gineco-Obstetricia no 3 Centro Médico Nacional La Raza se reclutó a pacientes con lupus eritematoso sistémico y/o síndrome de anticuerpos antifosfolípido con 15 a 32 semanas de edad gestacional, elegidas para realización de amniocentesis para cariotipo fetal o para medición de madurez pulmonar.

Previo consentimiento informado se realizó la amniocentesis, la cual fue guiada por ultrasonido y se obtuvo una muestra de sangre de vena periférica de 10cc. En dicha cita se llenó un cuestionario que incluía antecedentes generales, antecedentes gineco-obstétricos, tiempo de duración de LES y/o SAAF, activación durante el embarazo y medicamentos administrados durante el embarazo.

Las muestras de líquido amniótico y sangre materna se procesaron en el laboratorio del hospital centrifugando a 1500 rpm y congelando el suero obtenido a -70°C ; una vez obtenidas todas las muestras se midieron los niveles de anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos anti-DNA y fracciones de complemento C3 y C4.

Para la medición de anticuerpos anti-DNA se empleó un método inmunoenzimático (ELISA) descrito previamente y su confirmación por el método de Chrytidia Lucilla; los anticuerpos anticardiolipina (isotipos IgG e IgM) se determinaron mediante ELISA y los factores del complemento (C3 y C4) se determinaron mediante nefelometría.

Se efectuó el seguimiento de las pacientes en la consulta externa de perinatología y al final del embarazo se registró la frecuencia de óbito, retardo en el crecimiento intrauterino²⁰, preeclampsia-eclampsia y amenaza de parto pretérmino.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo midiendo la media de los datos obtenidos y expresándose con su respectiva desviación estándar.

RESULTADOS

Un total de 16 pacientes se incluyeron en el estudio, 13 en el grupo de pacientes con enfermedad reumática (10 con LES y 3 con SAAF) y 3 pacientes sin enfermedad reumática, cuya edad promedio era de 28.8 años (rango de 20 a 42 años). De las pacientes con LES, 6 de ellas tenían enfermedad activa (definido como un resultado de 5 o más en la escala de medición SLEPDAI¹⁹). Las pacientes con SAAF no presentaron complicaciones por su enfermedad durante el embarazo. La edad gestacional promedio de todas las pacientes fue de 37.2 semanas (rango de 32 a 39 semanas), sin diferencias entre el grupo de pacientes enfermas y el grupo control. Las características de las pacientes se ilustran en la tabla 1. Once pacientes se sometieron a cesárea, siendo el motivo preeclampsia en 2 de ellas, cesárea previa en 2, desproporción cefalopélvica en 2, ruptura prematura de membranas en 2, hipomotilidad fetal en 1, circular de cordón en 1, sufrimiento fetal agudo en 1 y sin indicación clara en 1.

En cuanto a la presencia de anticuerpos antiDNA, solo 3 pacientes (todas con LES) presentaban anticuerpos antiDNA en suero. Ninguna de las pacientes con SAAF ni de las pacientes sanas presentaban dichos anticuerpos. No se detectaron anticuerpos antiDNA en el líquido amniótico de ningún paciente.

Las determinaciones de anticuerpos anticardiolipina en el suero y en el líquido amniótico de las pacientes con enfermedad reumática se presentan en la tabla 2.

Las determinaciones de fracciones de complemento C3 y C4 sérico y en líquido amniótico de las pacientes con enfermedad reumática se presentan en la tabla 3.

Las determinaciones de anticuerpos anticardiolipina en suero y líquido amniótico de pacientes control se muestra en la tabla 4, mientras que las determinaciones de fracciones del complemento se presentan en la tabla 5.

Tabla 1.

Característica	Media (Rango, Desviación Estándar)
Edad	28.8 (20-42, 7.6)
Semanas de Gestación al término	37.2 (32-39, 1.98)
Peso del producto (gramos)	2584.89 (1700-3775, 540.07)
SDG de la amniocentesis	24.8 (14-36, 7.4)

Tabla 2.

Paciente	Enfermedad	Suero		Líquido Amniótico	
		aCl IgG	aCl IgM	aCl IgG	aCl IgM
1	LES	13.2	9.6	8.7	0.9
2	LES	4.4	9.3	1.1	1.13
3	LES	4.7	10	8	0.4
4	LES	11.9	8.2	12	0.7
5	LES	7.5	3.9	11	0.4
6	LES	6.1	9.2	7.8	1.3
7	LES	8	4.7	3.4	0.4
8	LES	1	0.7	7.5	0.4
9	LES	10.3	7.4	40.5	35.1
10	LES	10.8	3.4	7.2	0.7
11	SAAF	10.8	14.1	14.1	0.68
12	SAAF	1	17.1	17.1	0.5
13	SAAF	9.1	13.1	13.1	3.2

Tabla 3.

Paciente	Enfermedad	Suero		Líquido Amniótico	
		C3	C4	C3	C4
1	LES	105	18	1.8	0.26
2	LES	151	17	2.8	0.25
3	LES	104	14	2.5	0.29
4	LES	96	12	2.1	0.33
5	LES	108	22	1.05	0.13
6	LES	92	10	1.28	0.13
7	LES	116	49	1.6	0.75
8	LES	-	-	1.4	0.5
9	LES	79	7	-	-
10	LES	139	18	2	0.4
11	SAAF	186	10	1.8	0.13
12	SAAF	186	27	2.5	0.20
13	SAAF	127	26	2.8	0.27

Tabla 4.

Control	Suero		Líquido Amniótico	
	aCl IgG	aCl IgM	aCl IgG	aCl IgM
1	1	0.8	24.5	11.7
2	0.7	0.7	8.4	1
3	5.8	5.1	18.8	0.5

Tabla 5.

Control	Suero		Líquido Amniótico	
	C3	C4	C3	C4
1	-	-	1.5	0.19
2	-	-	1.6	0.21
3	4.5	22	0.66	0.15

ESTADÍSTICA
DR. J. BIBLIOTECA

Se buscaron 4 complicaciones perinatales: Preeclampsia/Eclampsia, retardo en el crecimiento intrauterino, óbito y amenaza de parto pretérmino. Los niveles de anticuerpos anticardiolipina y de factores de complemento C3 y C4 en suero y líquido amniótico se muestran en la tabla 6 Ninguna paciente presentó eclampsia ni óbito, 2 pacientes presentaron preeclampsia, 1 paciente presentó retardo en el crecimiento intrauterino y 1 presentó amenaza de parto pretérmino Ningún control presentó complicaciones obstétricas Ninguno de estos eventos se asoció con anomalías en los niveles séricos o en líquido amniótico de aCl o factores del complemento

Tabla 6.

Complicación	aCl (IgG/IgM)		C3/C4	
	Suero	LA	Suero	LA
Preeclampsia (Pac 4)	11 9/8 2	12/0.7	96/12	2 1/0 33
Preeclampsia (Pac 8)	6 1/9.2	7 8/1 3	92/10	1 2/0 13
RCIU (Pac 8)	6 1/9.2	7 8/1 3	92/10	1 2/0 13
APP (Pac 7)	7 5/3 9	11/0 4	108/22	1.05/0.13

CONCLUSIONES

El número de pacientes es poco por ser una patología poco frecuente, sin embargo se observa que la preeclampsia se presentó en el 20% de las pacientes con LES por lo cual se enriquece la línea de investigación para la etiopatogenia en relación al aspecto autoinmune de la misma, sin embargo otras complicaciones reportadas en la literatura no se presentaron en este estudio, debido principalmente a que las pacientes tienen un excelente control por parte de los servicios de perinatología y reumatología desde las primeras semanas de gestación,

En relación a los niveles de marcadores inmunológicos de LES y SAAF en líquido amniótico y suero materno no se encontró ninguna diferencia significativa, sin embargo queda la interrogante del hallazgo de la inmunoglobulina M en líquido amniótico: ¿Existe síntesis local de IgM en el microambiente fetal?

No se encontraron diferencias significativas en relación a un posible marcador en líquido amniótico para actividad de LES, SAAF o repercusión fetal

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: The Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1538-45
- 2 - Ruiz-Irastorza G, Lima f, Alves J, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 133-138
- 3 - Wong KL, Chan FY, Lee CP. Outcome of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus: a prospective study. *Arch Inter Med* 199; 151: 269-273.
- 4 - Zulman JJ, Talal N, Hoffman GS, et al. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7: 37-49.
- 5 - Mintz G, Niz J, Gutiérrez G, et al. Prospective study of pregnancy in systemic lupus erythematosus: Result of a multidisciplinary approach. *J Rheumatol* 1986; 13: 732-739
- 6 - Urowitz MB, Gladman DD, Farewell VT, et al. Lupus and pregnancy studies. *Arthritis Rheum* 1993; 36 : 1392-97

- 7.- Mills JA. Systemic lupus erythematosus N Eng J Med 1994; 330: 1871-79
- 8 - Julkunen H, Kaaj i, Palosuo T, et al Pregnancy in lupus nephropathy Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72: 258-263
- 9 - Packham DK, Lam SS, Nichols K, et al Lupus nephritis and pregnancy Quart J Med 1992; 315-324
- 10 - Alarcón Segovia D, Deleze M, Oria C, et al Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus: A prospective study of 500 consecutive cases Medicine 1989; 68: 353-363
- 11.- Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ross J, et al. The primary antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological features Medicine 1989; 68: 366-374
- 12 - Harris EN. Syndrome of the black swan. Br J Rheumatol 1986; 26: 324-326
- 13 - Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience Obstet Gynecol 1992; 80: 614-620.

14.- Lima F, Khamashta MA, Buchanan NMM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 131-136

15 - Bendon RW, Hayden LE, Hurtubise PE, et al Prenatal screening for anticardiolipin antibody *Am J Perinatol* 1990; 7(3): 245

16 - Cohen S, Goldenber M, Rabinovici J, et al Anti-cardiolipin antibodies in fetal blood and amniotic fluid derived from patients with the anti-phospholipid syndrome *Hum Reprod* 2000; 15 (5): 1170-72

17.- Stabile I, Nicolaides H, Bach A, et al. Complement factors in fetal and maternal blood and amniotic fluid during the second trimester of normal pregnancy *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 95: 281-285

18.- Elimian A, Figueroa R, Canterino J Amniotic fluid complement C3 as a marker of intra-amniotic infection *Obstet Gynecol* 1998; 92:72-6

19 - Buyon J, Kalunian K, Ramsey-Goldman R, et al, Assessing disease activity in SLE patients during pregnancy, *Lupus* 1999; 8: 677-684

20 - Carrera J, Barri P, Diagnosis of intrauterine Growth Retardation; en Salvador B, Bacchi-Modena A (dirs), Simposium on Poor Intrauterine Fetal Growth, Minerva Medica 1977; 278