

PREECLAMPSIA Y TROMBOFILIA.

Jorge Mario Gómez Jiménez, MD, Ginecoobstetra.

Profesor Asistente, Departamento de Ginecoobstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Agosto 7 de 2001.

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN
- 2 ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA PREECLAMPSIA TEMPRANA
- 3 RECURRENCIA Y PRONÓSTICO DE LA PREECLAMPSIA TEMPRANA
- 4 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA
- 5 APROXIMACIÓN A UN ENFOQUE DE RIESGO
- 5.1 ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y PREECLAMPSIA
- 5.2 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y PREECLAMPSIA
- 5.3 DISFUNCIÓN HEPÁTICA Y PREECLAMPSIA
- 5.4 DISCUSIÓN
- 5.4.1 ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS Y PREECLAMPSIA
- 5.4.2 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y PREECLAMPSIA
- 5.4.3 DISFUNCIÓN HEPÁTICA Y PREECLAMPSIA
- 6 RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFÍA

1 INTRODUCCIÓN:

La Preeclampsia (PE) es una de las tres principales causas de mortalidad materna en el mundo. Puede afirmarse que es la más importante de las enfermedades obstétricas en muchos países¹. En Colombia, según estadísticas oficiales del Ministerio de Salud, ocupa el primer puesto en mortalidad materna, con 42 por 100.000 nacidos vivos². La PE presenta además complicaciones, tanto para la madre: falla renal, coagulopatía, convulsiones, síndrome Hellp, como para el feto: retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), sufrimiento fetal agudo (SFA), prematuridad, y muerte fetal (MF).

Debido a la variedad de alteraciones que pueden intervenir en su etiología se ha definido su origen multifactorial. Los factores de riesgo para la PE, han sido agrupados en alteraciones placentarias y/o enfermedades maternas subyacentes que hayan o no presentado expresión clínica antes del embarazo, con disfunción endotelial como compromiso final común³.

Una concepción moderna de la patogénesis de la PE involucra en primera instancia a la falla de la invasión trofoblástica (por maladaptación inmune, genética o metabólicamente determinada) a las arterias espirales, con retención musculoelástica y conservación – predominio de la acción vasoconstrictora local (en la circulación coriodecidual) y la inevitable isquemia – hipoxia, presentes desde el primer trimestre de la gestación pero solo detectables en la clínica por la ausencia de la hipotensión fisiológica del segundo trimestre y/o la positividad del test de la rodada (test de Gant) a partir de la semana 26. El curso natural de la enfermedad se manifestará tardíamente con afección multiorgánica, casi siempre de predominio renal, pero a veces con cierta sobreexpresión placentaria, hepática, cerebral y raramente miocárdica. En todo caso siempre habrá activación endotelial, microangiopatía trombótica, anemia hemolítica, consumo de plaquetas y depósito de fibrina a nivel sistémico. El incremento del “estrés oxidativo” es la norma, por la alta disponibilidad y baja capacidad de limpieza del anión superóxido y los radicales libres. La caída de la presión oncótica por la hipoalbuminemia secundaria a la, a veces masiva, proteinuria, predispone a hipovolemia, hemoconcentración y desequilibrio hidroelectrolítico⁴.

Las complicaciones (falla renal, HELLP, edema pulmonar, eclampsia, cardiomiopatía, abrupcio de placenta, CID, etc) se presentarán en la medida en que haya una “labilidad” particular en cada paciente⁵.

Pero, es sabido que el 10% de las pacientes preeclámplicas se presentan temprano en la gestación y casi siempre severas y complicadas (semanas 20 a 28) (PEST). Los clínicos debemos plantearnos el porqué de esta particularidad que aproximadamente incide en 1500 gestantes en Antioquia y 9000 en toda Colombia cada año⁶.

Es nuestro propósito entender esta variedad de la PE y por ello iniciamos los estudios que hoy presentamos a la comunidad de médicos generales y ginecoobstetras que nos acompañan con sus aportes para la comprensión y solución del problema.

2 ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA PREECLAMPSIA TEMPRANA (PEST)

Dekker y colaboradores ⁷ encontraron en 109 pacientes con antecedente de PEST, incidencias altas de hipertensión crónica y de entidades trombofílicas (Déficit de Proteína S: 24.7%, Resistencia a la Proteína C Activada: 16%, Anticardiolipinas: 28.4%, Hiperhomocisteinemia: 17.7%), llamando la atención por primera vez sobre esta relación .

Compararon sus resultados con los descritos para controles sanos positivos, por otros investigadores, y los encontraron claramente elevados. Recomendaron “tamizar” a las pacientes con PEST o con este antecedente, para los diferentes estados trombofílicos, con el fin de establecer profilaxis antes o muy temprano en su gestación.

También se sabe que las glomerulonefritis (IgA, Lúpica, membranosa etc) son factor de riesgo para PEST y que inciden definitivamente en su pronóstico⁸.

3 RECURRENCIA Y PRONÓSTICO DE LA PEST

Sibai y cols⁹ demostraron, contrario a lo que se creía, que la PE recurre hasta en un 65% cuando su presentación es temprana y/o severa. Además, que el 35% de las pacientes quedan con hipertensión crónica, inclusive pueden presentar falla renal crónica que amerite hemodiálisis y trasplante renal.

4 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Puede definirse el problema que nos ocupa con la siguiente pregunta: ¿Qué puede hacer el médico por una paciente con alto riesgo o con PEST establecida?

5 APROXIMACIÓN A UN ENFOQUE DE RIESGO

Presentamos a continuación el marco conceptual que nos llevó a realizar tres estudios sobre estados trombofílicos y su relación con PEST.

5.1 ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Entre los hallazgos encontrados en las investigaciones inmunológicas, sobresalen los que relacionan la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) con la presentación temprana y con graves complicaciones de la enfermedad. Dos clases de AAF están asociados a un pronóstico adverso de la gestación¹⁰. Los que se identifican por inmunoensayos usando celdas revestidas por el fosfolípido cardiolipina, son inmunoglobulinas G (IgG) y M (IgM); se unen a una proteína de 57 kD, β_2 glicoproteína I (β_2 GP I) formando complejos donde participan fosfolípidos aniónicos (FA) de disposición bilaminar. Éstos pueden o no prolongar los tiempos de coagulación dependientes de fosfolípidos y se denominan anticardiolipina (AC). La segunda clase de AAF se identifica por su interferencia con ensayos de coagulación dependientes de fosfolípidos (anticoagulante lúpico (AL), tiempos de: caolina, de veneno de víbora Russel y de tromboplastina activado) los cuales se unen a fosfolípidos de fase hexagonal o formando complejos con protrombina o β_2 GP I. Paradójicamente los pacientes que presentan AL o AC no sufren diátesis hemorrágicas; por el contrario, tienen tendencia a la trombosis, incluso de tipo catastrófico. Ambas clases de AAF se asocian a aborto recurrente (AR), muerte fetal (MF), abrupcio de placenta (AbP), retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y PE.

Los AAF pueden estar presentes en bajas concentraciones en personas sanas, incluyendo a mujeres gestantes y ancianos, y sin consecuencias clínicas significativas. La prevalencia de AC en personas sanas es 1,8% para Ig G y 1% para

Ig M. En ancianos sanos hasta 12% para ambas inmunoglobulinas. La prevalencia de AC en embarazadas saludables ha sido reportada en un rango del 1 al 4%. Se recomienda que las pruebas de AC no se utilicen como tamizaje de mujeres sanas, porque son infrecuentemente positivos en esta población, y aún cuando fueran positivos los niveles son usualmente bajos y de significancia incierta. Se ha sugerido que el tratamiento agresivo puede estar justificado durante el embarazo de mujeres con antecedentes de aborto recurrente que tienen resultados positivos bajos de IgG AC o moderados de IgM, pacientes con trombosis venosa profunda (TVP), enfermedad cerebrovascular (ECV) y lupus eritematoso sistémico (LES). Se recomienda tratar las pacientes con resultados de la prueba IgG AC moderada o altamente positiva o el test de AL positivo¹¹⁻¹³.

En el estudio más completo sobre las enfermedades maternas asociadas a la PE severa temprana, 27 de 95 (29,4 %) presentaron AC positiva⁷. Los estudios de Branch¹⁴, Van Pampus¹⁵, Yasuda¹⁶ y Kupferminc¹⁷, sugieren alguna relación entre AC y PE mientras que otros no han confirmado dicha asociación con suficiente solidez (Faden¹⁸, Katano¹⁹, Rajah²⁰, Out²¹).

5.2 HIPERHOMOCISTEINEMIA Y PEST.

Investigaciones recientes sugieren asociación entre PE y otras trombofilias diferentes al síndrome antifosfolípido. Sorprenden por su frecuencia: deficiencia de proteína S, resistencia a la proteína C activada e Hiperhomocisteinemia (HHC)²²⁻²⁴.

Se presenta hiperhomocisteinemia en mujeres portadoras de una mutación en el gen que codifica la enzima Cistación β sintetasa (β CS), quienes tempranamente sufren retardo mental, luxación de cristalino, osteoporosis y escoliosis, trombosis y arterioesclerosis. Presentan niveles plasmáticos elevados de HC ($> 100 \mu\text{mol/L}$) y tasa de mortalidad del 50% antes de los 30 años²⁵⁻²⁷.

También se presenta HHC por déficit nutricional o metabólico de las vitaminas B₆ (VB₆) y B₁₂ (VB₁₂), del ácido fólico (AFOL) y de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR).

Evidencias recientes definen la HHC como un factor de riesgo vascular independiente. Se ha asociado a trombosis venosa profunda, arterioesclerosis, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular. También se ha descrito correlación con aborto recurrente, muerte fetal, abrupcio de placenta y PE²⁸.

Según Pampus y colaboradores²⁹, 11 de 58 preeclámpticas severas (19%) antes de las 28 semanas de gestación, presentaron niveles altos de Homocisteína frente a 3 de 67 controles (4,5%) ($p < 0,05$ s). Si la preeclampsia se presentó después de las 28 semanas, 35 de 289 (10,4%) presentaron niveles altos.

Rajkovic y colaboradores³⁰, compararon los niveles de Homocisteína plasmática entre 20 primigrávidas preeclámpticas y 20 normales al momento del parto, demostrando diferencia con significancia estadística. Los mismos autores en otra

investigación con gestantes africanas eclámpticas o preeclámpticas demostraron niveles elevados de HC frente a testigos normotensas con razones de disparidad de 6,03 y 4,57 respectivamente³¹.

Otras investigaciones asocian PE con resistencia a la insulina, niveles altos de HC y con marcadores de daño endotelial. Igualmente con desbalance metabólico de compuestos que contienen átomos de azufre (glutación y cistina)³²⁻³³.

Ray y cols³⁴ encontraron en una revisión de cinco estudios que la hiperhomocisteinemia (HHC) se asocia con riesgo de desarrollar PE [RD 20,9 (CI 95% 3,6 – 121,6)].

Wang³⁵ encontró concentraciones significativamente mayores de HC en gestantes complicadas con PE o enfermedades vasculares placentarias cuando fueron comparadas con controles normotensas, sugiriendo a la HHC como marcador de riesgo para PE.

Sorensen y cols³⁶ compararon niveles de HC a las 16 semanas de gestación en 52 mujeres que desarrollaron posteriormente PE y 56 que se mantuvieron normotensas. Encontraron niveles > de 5,5 micromol/L (percentil superior del valor control normal) en 29% de las preeclámpticas comparado con 13% de las que se mantuvieron normotensas. Además, que niveles elevados de HC en el segundo trimestre fueron factor de riesgo para el desarrollo de PE [RD 3,2 (CI 95% 1,1- 9,2) (p = 0,03)].

Powers y cols³⁷ compararon 21 pacientes preeclámpticas con 33 gestantes normales y encontraron niveles significativamente más altos de HC entre las enfermas (p < 0,04). Además los niveles de HC se relacionaron con los de fibronectina celular, un marcador de lesión endotelial, lo cual sugirió que niveles altos de HC se asocian con la lesión endotelial que se presenta en la PE (p < 0,001 s).

Leeda y cols³⁸ estudiaron 207 pacientes con PE o RCIU a las cuales realizaron test de carga de metionina (TCM) y encontraron que 37 (17,8%) tenían HHC; todas ellas fueron tratadas con AFOL (5 mg día, vía oral) y VB₆ (100mg día vía, oral). Veintisiete reevaluadas 10 semanas después, tuvieron nuevo TCM dentro de lo normal. Catorce se embarazaron nuevamente. Recibieron AFOL, VB₆ y ácido acetil salicílico (ASA) después de las 12 semanas. Estas pacientes tuvieron hijos con mayor peso al nacer comparados con los de su embarazo previo. Se sugirió que la suplementación con estos medicamentos puede ser útil en el manejo de las pacientes con HHC.

Aún cuando los mecanismos mediante el cual la homocisteína ejerce sus efectos no están bien definidos, la sospecha de que la HHC es factor de riesgo para aborto espontáneo se basa en los efectos que esta ejerce sobre la pared arterial y el proceso de la coagulación.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que un porcentaje importante (25-33%) de mujeres que experimentan abortos espontáneos y abrupcio de placenta presentan HHC basal o después del TCM. La HHC se correlaciona con una tasa elevada de muerte perinatal. En las gestantes afectas de homocistinuria clásica no tratada, generalmente con $HC \geq 50 \mu\text{mol/L}$ se presentan pérdidas fetales en el 50% de los casos, las demás presentan riesgo elevado de preeclampsia³⁹.

5.3 DISFUNCIÓN HEPÁTICA Y PEST.

En múltiples estudios de pacientes con hepatopatías diversas se ha demostrado la correlación entre altos niveles de fostatasa alcalina (FA) y de gamaglutamil transferasa (GGT), considerada esta última como el indicador más sensible de enfermedad de vías biliares, además como marcador de disfunción hepática por alcohol⁴⁰.

GGT es una ectoenzima ligada a las membranas que cataliza la transferencia del grupo gamaglutamil de péptidos como el glutatión a otros aminoácidos y puede participar en el transporte de aminoácidos. Está compuesta por dos subunidades, ambas codificadas por el mismo ácido ribonucleico mensajero (RNAm). Se encuentra en todo el sistema hepatobiliar y en otros tejidos. En las enfermedades hepáticas, GGT guarda correlación con la FA y es el indicador más sensible de enfermedad de vía biliar. Sin embargo, los aumentos de esta enzima son inespecíficos y pueden presentarse en afecciones pancreáticas, cardíacas, renales y pulmonares, como son la diabetes y el alcoholismo. Su actividad puede incrementarse por sustancias que inducen las enzimas microsomales y se ha propuesto como marcador de alcoholismo⁴¹.

Dadas las alteraciones observadas en las enzimas hepáticas en pacientes con PE, se utilizan estas como un parámetro más de evaluación de la severidad de la PE. Tradicionalmente se han medido las aminotransferasas y las isoenzimas hepáticas de lacticodehidrogenasa. En los últimos años se han realizado estudios evaluando el comportamiento de la GGT en la PE.

Excepto por incrementos en los niveles de FA, los cambios en la función hepática de embarazadas sanas no han sido claramente establecidos, porque la mayoría de los estudios no incluyen controles. Al estudiar la función hepática de 103 embarazadas normales Bacq y cols⁴², encontraron disminución de los niveles de albúmina en todos los trimestres a causa de la hemodilución y FA significativamente más alta en el tercer trimestre. Aspartatoaminotransferasa (AST) y ácidos biliares no difirieron entre embarazadas y no embarazadas. Alaninoaminotransferasa (ALT) fue ligeramente más alta en el segundo trimestre en las embarazadas que en los controles, aunque los valores permanecieron dentro de límites normales y las bilirrubinas tuvieron valores ligeramente bajos en las gestantes en todos los trimestres comparadas con las no embarazadas. Los niveles de GGT fueron más bajos en el segundo y tercer trimestre. El valor normal de GGT en mujeres no embarazadas es de 5-30 UI/L.

Girling y cols⁴³ compararon 430 embarazadas normales con 85 pacientes con PE; encontraron que los niveles séricos de las enzimas hepáticas en embarazadas normales eran menores que los valores de referencia para no embarazadas; la prevalencia de función hepática alterada se presentó en 54% de las preeclámpticas. Entre las pacientes con PE, los test de función hepática elevados se asociaron con proteinuria marcada y recuento de plaquetas bajo.

En un estudio con 202 pacientes Liu⁴⁴ encontró niveles elevados de FA y de GGT en pacientes con PE severa, mientras que la FA termoestable permaneció en valores bajos. Además los niveles de FA y leucina aminopeptidasa se incrementaron conforme avanzó la gestación; concluyó que los niveles de FA termoestable pueden reflejar la función placentaria, mientras que la combinación de fosfatasa alcalina y GGT elevadas puede ser útil en la evaluación de la severidad de la PE y predecir el pronóstico materno-fetal.

Hemos realizado 3 estudios sobre trombofilia y PE antes de las 35 semanas de gestación en los hospitales San Vicente de Paúl y General de Medellín entre el 1° de septiembre de 1999 y el 1° de septiembre de 2000:

RELACIÓN ENTRE ANTICARDIOLIPINA Y ANTI β_2 GLICOPROTEÍNA I CON PREECLAMPSIA ANTES DE LAS 35 SEMANAS DE GESTACIÓN⁴⁵.

Objetivo: Explorar la relación entre las inmunoglobulinas G anticardiolipina (AC) y anti β_2 Glicoproteína I ($A\beta_2GP$ I) con preeclampsia (PE) y sus complicaciones antes de las 35 semanas de gestación .

ASOCIACIÓN ENTRE HIPERHOMOCISTEINEMIA Y PREECLAMPSIA⁴⁶.

Objetivo: Explorar la asociación entre nivel sérico posprandial elevado de homocisteína (HHC) con preeclampsia (PE) y sus complicaciones antes de las 35 semanas de gestación.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA EN PREECLAMPSIA (ASOCIACIÓN CON NIVELES ELEVADOS DE GAMAGLUTAMIL TRANSFERASA)⁴⁷.

Objetivo: Explorar la relación entre nivel sérico posprandial elevado de gamaglutamiltransferasa (EGGT) con preeclampsia (PE) y sus complicaciones, antes de las 35 semanas de gestación.

Metodología: Estudios descriptivos de corte transversal en 109 gestantes [grupo I(G I), n = 55 con PE (90.9% clasificadas severas y grupo II (G II), n = 54 sin PE, con amenaza de parto prematuro (APP) (66%) y ruptura prematura de membranas (RPM) (44%)], con menos de 35 semanas de gestación, de los Hospitales Universitario San Vicente de Paúl y General de Medellín, entre 1° de septiembre de 1999 y 1° de septiembre 2000.

Resultados y Conclusiones:

Antifosfolípidos: Un caso del G I (1,8%) resultó positivo para $A\beta_2GP$ I frente a 5 (9,2%) del G II (p = 0,09). Se presentaron 7 (12,7%) pacientes positivos para AC

en el GI (interpretada según recomendación de la casa fabricante) frente a 11 en el G II (20,3%) ($p = 0,47$). Cuando se interpretó el resultado de AC siguiendo la recomendación internacional, se encontraron 24 gestantes positivas en el G I (43,6%) frente a 30 en el G II (55,5%) ($p = 0,48$).

Se encontró alta incidencia de títulos positivos para AC en ambos grupos (comparado con 1% –4% esperado en gestantes sanas) .

*La detección de AC se realizó mediante una prueba semicuantitativa de inmunoabsorción enzimática (ELISA) en suero humano, ®QUANTA Lite™, ACA IgG (HRP) Inova Diagnostics, Inc, San Diego CA 92121, en el laboratorio de Biología de la Reproducción de la facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Se consideró como AC positiva los valores entre 15.01 y 20 (+), 20.01 a 80 (++) , >80 (+++), según la recomendación del fabricante, Inova Diagnostics Inc.

Con base en la recomendación internacional²², se consideró AC positiva los valores entre 8 y 19= (+), 20 a 80= (++) , >80= (+++).

La detección de los anticuerpos A β_2 GP I se realizó mediante una prueba semicuantitativa de inmunoabsorción enzimática (ELISA) en suero humano para detectar anticuerpos de la clase IgG, ® QUANTA Lite™ β_2 GP I IgG, Inova Diagnostics Inc, San Diego, CA 92121. Se consideraron positivos los valores mayores de 20 unidades.

Hiperhomocisteinemia: Hubo diferencia entre las medianas de las concentraciones de HC (mHC): 11,8 $\mu\text{mol/L}$ y 8,8 $\mu\text{mol/L}$ para G I y G II respectivamente ($p < 0,01$). Las pacientes con HC en el último cuartil (q75) [concentración mayor de 11,2 $\mu\text{mol/L}$ por inmunoensayo de fluorescencia polarizada (IEFP)]** presentan un riesgo de tener PE 9,67 veces mayor que las del primer cuartil (q25) (concentración menor de 7,1) ($p = 0,001$).

El percentil 95 (p_{95}) para HC en embarazadas normotensas fue de 13,025 $\mu\text{mol/L}$. Se estableció este valor como el punto de corte para diagnosticar hiperhomocisteinemia (HHC) en la gestante. Veinticinco (45,5 %) de las gestantes del G I y 2 (3,7%) del G II resultaron con HHC, razón de disparidad (RD) 21,67 [intervalo de confianza (IC) 95% entre 4,48 y 142,66] (p menor de 0,001).

Se definió HHC en la gestante si el nivel sérico posprandial de HC (por encima de p_{95}) por IEFP resultó $\geq 13,025 \mu\text{mol/L}$ y se demostró asociación (no causal), con PE.

****Especificaciones técnicas de la prueba de laboratorio:** A los sueros que habían sido congelados después de la realización de una investigación previa se les realizó medición de los niveles de HC mediante inmunoensayo de fluorescencia polarizada (FPIA) desarrollado por Axis Biochemical ASA de Oslo, Noruega y Bio-Rad Hércules,

California, comercializado y distribuido por Abbott Laboratories empleando un analizador IMx – System (Abbott Part III). Las muestras se recolectaron dos horas después de un desayuno bajo en grasa, sangrando de vena cefálica 10 cc en tubo seco. Después de separar el coágulo se extrajo el suero por centrifugación de gravedad y se congeló a -20°C . Estuvieron congelados por diez meses. El laboratorio realizó confirmación de todos los valores anormales. Las pruebas fueron realizadas en el Laboratorio Clínico Hematológico, Ltda., Medellín – Colombia.

Gamaglutamiltransferasa: Las medianas de las concentraciones de GGT (mGGT) fueron 22,62 UI/L (rango 4,76–142,79) para el G I y 17,63 UI/L (rango 7,22–77,86) para el G II ($p = 0,81$ - prueba U de Manhn Witney-). Once (20%) de las pacientes preeclámplicas (G I) tuvieron EGGT [por encima del percentil 95 (p_{95}) ($> 49,0525$ UI/L)] y solo 2 (3,7%) de las pacientes normotensas (G II) superan este nivel ($p = 0.009$). Se encontró evidencia de asociación con PE, razón de disparidad (RD) 6.5 [Intervalo de confianza (IC) 95% 1,25 – 45,02)].

Se definió EGGT para la gestante, nivel sérico posprandial $\geq 49,0525$ UI/L (por encima del p_{95}) y se demostró evidencia de asociación, no causal, con PE.

Especificaciones técnicas de la prueba de laboratorio: Las muestras se recolectaron dos horas después de un desayuno bajo en grasa, sangrando de vena cefálica 10 cc en tubo seco. Después de separar el coágulo se separó el suero por centrifugación de gravedad y se congeló a -20°C . Estuvieron congelados por diez meses, después de la primer investigación. El laboratorio realizó confirmación de todos los valores anormales de GGT cuantificada por espectrofotometría cinética utilizando el estuche Gama-GT Cynetic test.Carboxi substrate. Spin React, S.A, Santa Coloma,7-e-17176 San Esteve de Bas – (Gerona) España. Las pruebas fueron realizadas en el Laboratorio Clínico Hematológico, Ltda., Medellín – Colombia.

5.4 DISCUSIÓN:

5.4.1 Anticuerpos antifosfolípidos y PE:

En el estudio realizado por Branch y cols¹⁴ en 43 mujeres gestantes que presentaron PE severa antes de la semana 34 de edad gestacional, se encontró que 16% de las pacientes tenía niveles significativos de AC y ninguno de los controles de edad gestacional similar ($n=43$) ($p < 0,001$).

También encontraron complicaciones periparto en 3 de las 7 mujeres positivas (infarto cerebral, episodios de ceguera monocular transitoria, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda y amnesia); estos autores sugieren que AC se encuentran en una proporción sustancial de casos con PE severa de presentación temprana y complicada. Sugieren que estas pacientes sean tamizadas para AC y que se inicie profilaxis con anticoagulantes a las positivas.

Yasuda, y cols¹⁶ publicaron en 1995 un estudio prospectivo donde investigaron la asociación entre AC y resultados adversos del embarazo. La población de estudio fue de 860 mujeres embarazadas a las cuales se les midió AC, por el método Elisa, durante el primer trimestre del embarazo. Se compararon los resultados de 60 pacientes positivas con los de 800 negativas. Se excluyeron las pacientes con pérdida fetal recurrente que estaban siendo manejadas con prednisona. Los resultados fueron los siguientes: Aborto 25% vs 9,8%, RCIU 11,7% vs 1,9%, PE 11,7 % vs 1,9% ($p < 0,001$ para las tres complicaciones). La prevalencia de AC fue 7%, más alta que la informada por Petri y cols⁴⁸ (2,1%) y por Lockwood y cols (2,2%)¹⁰. La razón de esta discrepancia la atribuyen los autores a haberse realizado el estudio en un centro de referencia. La conclusión del estudio fue que la presencia de AC está asociada a resultados adversos del embarazo.

Pampus¹⁵ encuentra en más de 300 Preeclámpticas estudiadas, que cuando la edad gestacional es menor de 28 semanas el 27% son positivas para AC, y si tienen 28 semanas o más el 19,3%, frente a 7% de positividad en 67 testigos sin preeclampsia.

Kupferminc¹⁷ encontró 5% de positividad (5 de 110) para AC y ninguna (0 de 110), en puérperas tempranas complicadas o no por PE (31%), abrupcio de placenta, RCIU y MF ($p < 0.05$).

Nuestros resultados demuestran que en gestantes con PE severa y en gestantes con APP y/o RPM se presenta alta incidencia de positividad para AC, grupo I: 12,7 y 43,6%, grupo II 20,4 y 55,5% respectivamente para la interpretación recomendada por el fabricante o la del consenso internacional, frente a 1-4% descrito en mujeres no gestantes sanas y que la prevalencia de positividad para A β ₂GP I es baja en ambos grupos. No se demostró evidencia de que las complicaciones de la PE se asocien a los AAF estudiados. La alta incidencia de AC en Preeclámpticas en el tercer trimestre de la gestación, está dentro de lo esperado en esta enfermedad, pero 20,3% en el grupo II resulta sorprendente. Se genera un interrogante de interés para futuras investigaciones, en relación con la patogénesis de la amenaza de parto prematuro y de la ruptura prematura de membranas y su pronóstico materno-fetal. La pregunta es: ¿Se presenta asociación entre AAF y el pronóstico materno-fetal de las gestantes con APP o RPM?

La alta incidencia de positivas para los anticuerpos estudiados en el grupo II, puede ser explicada por la activación endotelial vecina a la interfase coriódécidual observada en pacientes con amenaza de parto prematuro y ruptura prematura de membranas, en relación o no con infección subclínica. Este hallazgo no ha sido descrito en la literatura y puede ser explorado en un futuro como marcador de pronóstico de estas frecuentes enfermedades de la gestación que responden por altas tasas de morbilidad y mortalidad materno-fetal.

En el cuarto simposio internacional sobre AAF realizado en Italia en abril de 1990, Matsuura y cols⁴⁹ informaron que AC obtenida del suero de pacientes con

enfermedades autoinmunes reaccionaban con un complejo “cofactor–fosfolípido” cargado negativamente. Se identificó el cofactor como β_2 GP I, con una masa molecular de 50 kD y con propiedades inhibitorias de la cascada de la coagulación por bloqueo de la vía intrínseca y de la agregación plaquetaria mediada por adenosín difosfato. Esto explica la interacción de la β_2 GP I con los AAF como promotores de trombosis. Los niveles séricos de β_2 GP I pueden variar significativamente. Se ha observado una variación cuantitativa genéticamente controlada con una herencia codominante autosómica que involucra un alelo normal BgN y un alelo deficiente BgD. Los heterocigotos tienen la mitad de los niveles normales (11mg/ 100ml) y los homocigotos para BgD tienen niveles casi no detectables del cofactor.

El papel del cofactor antifosfolípido en la patogénesis de la trombosis es controvertido. Galli⁵⁰ sugiere que la β_2 GP I es el blanco real para los AAF, mientras otros creen que un complejo proteína-fosfolípido es reconocido por los AAF y que la presencia del cofactor es un requerimiento absoluto para ese reconocimiento. Otros investigadores controvierten esta interpretación expresando que aunque el cofactor aumenta la unión de los AAF purificados a los fosfolípidos, la presencia de éste no es un requerimiento absoluto ya que los AAF (IgG purificada) pueden unirse a los fosfolípidos en su ausencia¹⁵. El estudio de Katano y cols¹⁴ publicado en 1996, es el primero en explorar la dependencia de AC por β_2 GP I para producir un resultado adverso en el embarazo de mujeres saludables y si ésta debería ser utilizada como una prueba de tamizaje. Se diseñó un estudio de cohorte prospectivo con 1.125 mujeres embarazadas sanas a quienes se les midió mediante técnica de Elisa modificada los niveles de AC en presencia o no de β_2 GP I y compararon las tasas de MF, RCIU y PE, concluyendo que “hay una asociación altamente significativa entre la positividad para AC dependiente de cofactor y el resultado adverso investigado, especialmente para PE”. Es de anotar que solo hubo ocho casos positivos y 4 (50%) desarrollaron PE, lo cual le resta poder a la asociación sugerida. Los 17 casos de AC independiente de cofactor positiva, no se asociaron a resultado adverso de la gestación.

Faden y cols¹⁸ publicaron en 1997 un estudio prospectivo de AC y $A\beta_2$ GP I como posible nuevo marcador de enfermedad relacionada con los AAF. Estudiaron 510 embarazadas sanas entre las 15 y 18 semanas de edad gestacional; demostraron que los resultados adversos investigados (MF, abrupcio, RCIU y PE) se presentaron asociados con positividad para anti β_2 GP I pero no con AC.

Rajah²⁰ y Out²¹ tampoco encontraron asociación entre AC y PE.

En el futuro, las investigaciones deberían aclarar, con mayor número de casos, si la búsqueda de AC dependiente de cofactor (β_2 GP I) selecciona las pacientes de riesgo para PE y sus complicaciones.

Mientras se aclara la controversia recomendamos reservar el estudio de AAF para las pacientes con LES, antecedentes mórbidos que denoten un estado trombofílico,

gestantes con síndrome antifosfolípido primario y mujeres con antecedente o estado actual de PE de inicio temprano en la gestación.

Los resultados nos permiten también recomendar el que se inicien estudios en búsqueda de asociación entre APP y RPM con los AAF, con el objeto de entender mejor sus implicaciones en la patogénesis de estas enfermedades de la mujer embarazada, sus complicaciones y las relaciones con la morbilidad materno-fetal atribuible a ellas.

No deben abandonarse las líneas de investigación que busquen demostrar asociación entre AAF y PE severa y/o temprana, lo cual exige estudios controlados con mujeres sin ninguna complicación del embarazo que potencialmente se presente con la expresión de AAF como factor etiológico o epifenómeno de su patogénesis.

5.4.2 Hiperhomocisteinemia y PE:

Por el tipo de trabajo fue posible definir asociación entre HHC y PE severa pero no se puede inferir causalidad porque fueron medidos en el mismo instante. No es posible saber si los niveles elevados de HC son un factor causal o solo una consecuencia de las múltiples que tiene la PE.

Pudiera proponerse que los niveles elevados de HC son explicados por la hemoconcentración propia de la PE pero otros estudios previos ya han descartado esta posibilidad. Igualmente, las variaciones no pueden ser explicadas por la edad materna, la edad gestacional ni la paridad.

Hubo pérdida de información de pesos fetales el G II, que por ser partos de bajo riesgo no son atendidos en las instituciones base de la investigación (son de tercer nivel). A pesar de los esfuerzos no fue posible recuperar esa información por lo tanto las posibles conclusiones en relación con RCIU y su asociación con la HHC obtenidas en el presente trabajo no son válidas y es posible que si se tuviera la información de la totalidad de los casos se encontrara diferencias entre los grupos. En el mismo sentido se puede interpretar que un mayor número de gestantes con PE severa y complicada e HHC podrían asociarse estadísticamente.

Acorde con nuestros resultados, es pertinente considerar $13,1\mu\text{mol/L}$ como punto de corte para la definición de HHC en la gestante. La prueba puede realizarse cuantificando los niveles séricos posprandiales de HC mediante el método inmunoenzimático descrito.

Es necesario realizar estudios controlados que busquen asociación causal entre HHC y PE. Adecuadamente aleatorizados, pueden seleccionarse casos y controles para definir el papel de la suplementación con VB_6 y/o AFOL en la normalización de la HHC, en la prevención o atenuación de la PE y sus complicaciones.

5.4.3 Disfunción hepática y PE:

Nuestros resultados muestran que una proporción alta de preeclámpticas tienen disfunción hepática (20%), lo que es sorprendente puesto que solo tres de las pacientes presentaron HELLP. (1 de 3 de las pacientes con HELLP tuvo EGGT), demostrándose asociación entre EGGT y PE. La RD de 6,5 es alta y el intervalo de confianza amplio es fiel reflejo del número de pacientes estudiadas. Muestran clara tendencia para sospechar que EGGT es un factor de riesgo importante para el agravamiento de la PE, dado que el 90,9% de las gestantes en el grupo I tenían PE severa y que cinco pacientes incluidas con PE moderada fueron negativas para EGGT. Cabe preguntarse, si un mayor tamaño muestral puede revelar asociación entre GGT y HELLP. Puede, a manera de hipótesis, pensarse que la gravedad del HELLP depende más de la hemólisis y la trombocitopenia que de la disfunción hepática o que la terminación de la gestación no permite tal agravamiento que se evidencie por el síndrome HELLP completo. Está por demostrarse entonces, si EGGT tiene valor predictivo y diagnóstico para definir el componente disfuncional hepático que hace parte de la PE y del HELLP.

Es evidente que el carácter ubicuo del órgano blanco de la preeclampsia (riñón, hígado, cerebro, unión coriodecidual) exige del clínico una pesquisa integral que le permita intuir por cual vía se puede presentar agravamiento. Esto le permitiría tomar medidas tendientes a atenuar la crisis, tales como la expansión de la volemia o la prescripción de fármacos antihipertensivos con acción órgano-preferencial (por ejemplo, nimodipino por la circulación cerebral, nifedipina por su acción preferencial bloqueando los canales de calcio dependientes de voltaje en el músculo liso o labetalol cuando se presenta circulación hiperdinámica). Si antes de que se cumplan criterios para el diagnóstico de HELLP o de necrosis grasa del hígado podemos definir disfunción hepática, tal vez podríamos instaurar medidas preventivas o atenuantes de éstos temibles flagelos de la gestante. ¿Cuáles pacientes con PE tendrán algún grado de disfunción hepática?. ¿Cuál es el riesgo de una paciente con disfunción hepática preconcepcional de padecer PE en la gestación? ¿Cuáles pacientes con PE y disfunción hepática evolucionarán hacia HELLP, hacia necrosis grasa o falla hepática?.

Ni en su patogénesis ni en sus complicaciones podemos incluir todas las pacientes con PE dentro de un mismo cuadro clínico. Las respuestas a estas preguntas pueden ayudar en la búsqueda de la prevención y tratamiento de la PE y sus complicaciones.

En relación con la definición de EGGT debe entenderse que no se han realizado estudios de cohorte que permitan conocer los valores normales esperados para la gestante en los diferentes trimestres de la gestación (tan distintos desde el punto de vista de la volemia y las adaptaciones homeostáticas que conlleva). Por esto en este estudio se definió EGGT acorde con un estricto criterio epidemiológico por encima del p95 obtenido de la comparación contra testigos libres de PE. De todas maneras llama la atención que la concentración sérica esperada en una mujer fuera del embarazo fluctúa entre 5 y 35 UI/L frente al criterio utilizado en este estudio (≥ 49.0525 UI/L).

Puede recomendarse que se realicen estudios transversales con el propósito de definir el papel de EGGT en la predicción del agravamiento de la PE, especialmente por la ruta del HELLP. De la misma manera puede evaluarse la sensibilidad y especificidad de EGGT para el diagnóstico de HELLP frente a AST y LDH y en la predicción del resultado materno-fetal.

6 RECOMENDACIONES

Debe realizarse una pesquisa sistemática de AC y de HC en la consulta preconcepcional de mujeres con antecedente de PE, especialmente si su presentación fue temprana y/o severa y/o complicada. Igualmente se incluirán pacientes con antecedente de trombosis o alto riesgo de presentarla. La positividad para AC exige iniciar al menos profilaxis con ácido acetil-salicílico, dosis 100 mgrs vía oral/día; pero en pacientes con riesgo extremo, será necesario agregar heparinización y a veces anticoagulación plena, desde la consulta preconcepcional hasta las 36 semanas de gestación.

Las pacientes que en la consulta preconcepcional resultaren con HHC por cualquiera de los tres métodos de pesquisa (HC plasmática en ayunas, Test de tolerancia a la Metionina o HC sérica postprandial) pueden recibir AFOL, 5 mgrs vía oral/día y vitamina B6, 100 mgrs vía oral/día).

Si una paciente con riesgo extremo de PEST resulta negativa para AC y para HHC, en ausencia de nefropatía de base o de cualquier otra enfermedad que explique su riesgo, debe estudiarse para una deficiencia de Proteína S ó de Proteína C; también debe descartarse Resistencia a la Proteína C activada y ojalá para la mutación Factor V Leiden.

Recomendamos un manejo transdisciplinario del diagnóstico y tratamiento de la relación entre trombofilia y PE, para lo cual trataremos de establecer una red que pueda, por medio del correo electrónico, responder las inquietudes de quienes deben responder por la salud y bienestar de las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. E.U. Population Reference Bureau (PRB). Resumen de las conclusiones del Consejo Nacional de Investigación de la Academia Nacional de Ciencias de los E.U. "Cómo mejorar la salud reproductiva de los países en desarrollo". Washington. Oct 1997.
2. Presidencia de la República, Departamento Nacional de Planeación, Ministerio de Salud y otros. "Mortalidad Materna en Colombia". Santafé de Bogotá, Agosto 1996.
3. Ness R, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of Preeclampsia: A hypothesis and its implications. *Am j Obstet Gynecol* 1996; 175: 1365-70
4. Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, et al. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. *Br Med J* 1998; 316: 1343-7.
5. Stone JL, Lockwood ChJ, Berkowitz GS. Risk Factors for Severe Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 1994; 83: 357-61.
6. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99: 547-52.
7. Dekker G, de Vries J, Doelitzsch P et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am j Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-8
8. Berg CJ, Atrash HK., Koonin LM, Tucker M. Pregnancy –related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol.* 1996; 88: 161-7.
9. Sibai B, Mencer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: Recurrence Risk and long-term prognosis. *Am Jour Obstet Gynecol.* 1991; 165: 1408-12.
10. Lockwood CJ, Rand, J. The Immunobiology and Obstetrical Consequences of Antiphospholipid Antibodies. *Obstet Gynecol Survey.* 1994; 49: 432-40
11. Harris E, Spinnato J, Should anticardiolipin tests be performed in otherwise healthy pregnant women? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165 part 1:1272-77.
12. El-Roely A, Collicher N. Definition of Normal Autoantibody leves in apparently healthy population. *Obstet Gynecol* 1988; 72:596-602
13. Fields RA, Toubbeh H, Scarles RP. The Prevalence of the Anticardiolipin antibodies in healty elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 1989; 16:623-25.
14. Branch D,Andres R,Digre K et al.The association of Antiphospholipid Antibodies with Severe Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:541-5.
15. Pampus van MG,Wolf H,Buller HR et al. Underlying disorders associated with severe Preeclampsia and Hellp syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;175:s 26.
16. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A. Prospective Studies of the Association Between Anticardiolipin Antibody and Outcome of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555-9.
17. Kupfermink M,Eldor A,steinman N et al. Increased frecueny of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy.*N Eng J Med* 1999; 340:9-13
18. Faden, D. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-B2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *Europ Jour Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 37- 421

19. Katano K, Aoki K, Sasa H et al. B2-Glycoprotein I dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* 1996; 11: 509-12.
20. Rajah SB, Moodley J, Pudifin D et al. Anticardiolipin Antibodies in Hypertensive emergencies. *Clin and exper hypertens pregnancy* 1990; B9: 267-77
21. Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GCML et al. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 26-32.
22. Blummenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil and Steril* 1999; 72: 765-74.
23. Kupfermanc M, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9-13.
24. Córdoba A, Blanco F, Gonzalez F. Hiperhomocisteinemia, un nuevo marcador de riesgo vascular: territorios vasculares afectados; papel en la patogénesis de la arterioesclerosis y la trombosis y tratamiento. *Med Clin(Barc)* 1997; 109: 715-25.
25. Córdoba A, Ceballos J, Meneses B. Causas moleculares de la hiperhomocisteinemia. *Act Med Col* 2000; 25: 122-33.
26. Boushey CJ, Beresfor SAA, Ommen GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057.
27. Wilcken D, Reddy S, Taylor L et al. Homocysteinemia, ischemic heart disease, and the carrier state for homocystinuria. *Metabolism* 1983; 32: 363-370.
28. Brattstrom L, Lindgren A. Hyperhomocisteinemia as a risk factor for stroke. *Neurol Res* 1992; 14: 81-84.
29. Brattstrom L, Israelson B, Hultberg B. Plasma homocysteine and metionine tolerance in early-onset vascular disease. *Haemostasis* 1989; 19 (supl-1): 35-44.
30. Rajkovic A, Catalano P, Malinov R. Elevated Homocysteine levels with Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 168-71.
31. Rajkovic A, Mahomed K, Malinov R, et al. Plasma Homocysteine concentrations in Eclamptic and Preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 355-60.
32. Laivuori H, Kaaja R, Turpeinem U, et al. Plasma Homocystein levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 489-93.
33. Powers R, Evans R, Majors A, et al. Plasma Homocystein concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1605-11.
34. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocystein metabolic effects and risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss. A systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-29.
35. Wang J, Trudenger BJ, Duarte N. Elevated circulating homocystein levels in placental vascular disease and associated preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 935-8.
36. Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA. Elevated second trimester serum homocystein levels and subsecuents risk of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 98-103.
37. Powers RW, Evans RW, Majors AK, et al. Plasma homocystein concentration is increased in preeclampsia and associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 part 1: 1605-1611.
38. Leeda M, Riyas I, de Vries JIP, et al. Effects of folic acid and vitamin B₆ supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 179: 135-9.

39. Raijmakers M, Zusterzeel P, Steegers E, et al. Plasma Thiol status in Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 180-4.
40. Churchill D, Kilby MD, Bignell A. et al. Gamma-glutamyl transferase activity in gestational hypertension. *BrJObstet-Gynaecol* 1994; 101: 251-3.
41. Wetmore LA, Gerard C, Drazen JM. Human lung expresses unique gamma-glutamyl transpeptidase transcripts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 15; 90: 7461-5.
42. Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, y cols. Liver function test in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*. 1996; 23: 1030-4.
43. Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function test in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 10: 246-50.
44. Liu J. Clinical significance of serum AKP, HSAP, LAP and gamma-GT determination in high-risk pregnancy. *Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih* 1989; 2: 66-9.
45. Gómez JM, García HI, Gómez J et al. Asociación entre anticardiolipina y antiB2 glicoproteína I con preeclampsia antes de las 35 semanas de gestación. *Rev Col Obstet Ginec* 2001; 52: 60-6.
46. Gómez JM, Zuleta J, Campuzano G, Córdoba CM. Asociación entre preeclampsia e hiperhomocisteinemia. (en preprints).
47. Gómez JM, Zuleta J, Campuzano G, Cantillo J. Disfunción hepática en preeclampsia (Asociación con niveles elevados de gamaglutamiltransferasa). (En preprints).
48. Petri M, Rheinschmidt M, Whitting-O'Keete Q et al. The Frequency of Lupus Anticoagulant in Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 524-531.
49. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M et al. Heterogeneity anticardiolipin antibodies defined by the anticardiolipin cofactor. *J. Immunol* 1992; 148: 3885-91.
50. Galli, M. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *The Lancet* 1990; .335: 1544-47.