

Prevalencia de anticuerpos anticardiolipina dependientes de beta-2 glicoproteína I en mujeres preeclámplicas y normotensas.

I-Li Huang ⁽¹⁾, Tatiana Rojas ⁽¹⁾, Lucía Valencia ⁽¹⁾, Alberto López ⁽²⁾.

⁽¹⁾ Postgrado de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador.

⁽²⁾ Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora"; Quito-Ecuador.

Resumen

Contexto: Estudios internacionales han reportado una asociación directa de los niveles de anticuerpos anticardiolipina dependientes de beta-2 glicoproteína I (β 2GP-I) con el desarrollo de preeclampsia, pero la evidencia aún es controversial.

Objetivo: Comparar la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I entre pacientes ecuatorianas con preeclampsia y embarazo normal.

Diseño: Estudio transversal.

Lugar y sujetos: 80 pacientes con preeclampsia y 80 gestantes normotensas atendidas consecutivamente en la emergencia del Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora (HGOIA) de la ciudad de Quito.

Mediciones principales: Detección de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I, mediante ensayo enzimático inmunológico (Anti-Cardiolipin Screen®), considerando un valor de corte de 10 U/mL como positivo.

Resultados: La prevalencia de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I no fue estadísticamente diferente entre las pacientes con preeclampsia y las gestantes normotensas (15.0% vs. 23.7%; $p=ns$). Tampoco se encontraron diferencias entre los subgrupos de pacientes con preeclampsia leve y severa (12.8% vs. 18.2%; $p=ns$). La presencia de un cuadro de preeclampsia no se asoció significativamente con niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I (OR=0.57; IC95%= 0.24 - 1.35).

Conclusiones: En gestantes de nuestro país no se encontró una relación entre niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I y preeclampsia. La prevalencia de estos anticuerpos en gestantes normotensas fue mayor que la reportada en otras poblaciones.

Rev Fac Cien Med (Quito) 2007; 32: 86-90.

Palabras clave

Preeclampsia, Síndrome antifosfolípido, Anticuerpos anticardiolipina, Beta-2 glicoproteína I.

Recibido: 20 - Mayo - 2007

Aceptado: 22 - Junio - 2007

Dirección para Correspondencia: Dr. I-Li Huang. Veintimilla E4-174 y Av. Amazonas. Quito-Ecuador.

E-mail: ihuang_md@yahoo.com

Introducción

La preeclampsia afecta gravemente el curso normal del embarazo y produce resultados adversos maternos y fetales, especialmente en países en vías de desarrollo donde su prevalencia aún es significativamente alta. La etiología exacta del trastorno todavía es desconocida, pero se han propuesto varias teorías^[1-3]. Una de las hipótesis más discutidas es su relación con el síndrome antifosfolípido^[4-7].

Aunque la producción de anticuerpos antifosfolípidos (tanto anticoagulante lúpico como anticuerpos anticardiolipina) puede ser transitoria durante el embarazo e incluso su prevalencia en mujeres sanas es del 2.7% al 6.2%^[8, 9], esta frecuencia asciende a cifras entre 11% y 29% en mujeres con preeclampsia y algunos trabajos han encontrado una asociación entre los dos cuadros^[4, 10, 11], la cual parece ser algo más fuerte en la preeclampsia severa^[5, 12]. Por otra parte, existen resultados negativos en otra serie de investigaciones, por lo cual la relación entre anticuerpos antifosfolípidos y preeclampsia ha sido puesta en duda por varios autores^[6, 7, 13-17].

Sin embargo, se ha puesto en evidencia que para la formación de anticuerpos anticardiolipina es necesaria la presencia de beta-2 glicoproteína I (β 2GP-I), una proteína plasmática ligada a fosfolípidos que jugaría un papel fundamental en el desarrollo del síndrome antifosfolípido^[18]. Esta condición se relaciona de buena forma con algunas investigaciones en las cuales se ha reportado que son los niveles de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I los que muestran una asociación directa con el desarrollo de preeclampsia^[19-21], aumentando así la controversia sobre la relación entre las dos patologías.

Este estudio tuvo como fin determinar si la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I es mayor en las pacientes con diagnóstico de preeclampsia que en gestantes normotensas atendidas en el Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" de la ciudad de Quito.

Sujetos y métodos

El estudio tuvo un diseño transversal y analítico. Se realizó en el Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora" de la ciudad de Quito y fue autorizado por el Comité de Docencia e Investigación de la institución. Se reclutaron 160 mujeres embarazadas que acudieron a la sala de emergencias del hospital durante el período enero a marzo del 2006. Durante el reclutamiento se consideraron dos grupos de sujetos. Las pacientes del grupo de estudio (n=80) fueron mujeres embarazadas con primer episodio de preeclampsia, definida como la presencia de hipertensión arterial (PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg; después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa) y proteinuria^[1]. Esta última fue determinada por tira reactiva con resultado positivo para proteínas y sin signos de infección urinaria. El grupo control (n=80) se conformó con mujeres embarazadas sanas, normotensas y sin signos o síntomas de preeclampsia.

Para ambos grupos de pacientes se seleccionaron mujeres con embarazos no complicados con infecciones, ruptura de membranas y ninguna otra patología desde las 26 hasta las 42 semanas de gestación. Antes de su inclusión, todas las pacientes otorgaron su consentimiento informado para participar en el estudio. Como criterios de exclusión se consideraron condiciones maternas que pueden incrementar el riesgo de preeclampsia (tales como antecedentes de preeclampsia en embarazos anteriores, embarazo múltiple, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, aborto recurrente y antecedentes de óbito fetal), condiciones maternas asociadas a estados protrombóticos, por ejemplo: diagnóstico previo de enfermedad autoinmune, antecedentes de enfermedad tromboembólica, trastornos hematológicos, cardiopatía y tratamiento con aspirina o anticoagulantes.

En todas las pacientes se obtuvo una sola muestra de sangre (8 mL) por punción en vena antecubital con Vacutainer, colocada en tubo sin anticoagulante. El suero se separó de los componentes celulares mediante centrifugación a 2500 rpm por 10 minutos y posteriormente fue congelado a -20°C . Todas las muestras fueron procesadas una vez concluida la recolección de las mismas. Los anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I se detectaron mediante un equipo comercial de ensayo enzimático inmunológico (ELISA); [*Anti-Cardiolipin Screen ORG 515S de ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Alemania*]. El test reconoció la suma de autoanticuerpos anticardiolipina de tipo IgG, IgM e IgA. Los resultados se reportaron de forma semicuantitativa usando un valor de corte de 10 U/mL, por sobre el cual se consideró un resultado positivo.

Los datos se procesaron mediante porcentajes en las variables cualitativas y el cálculo de media, desviación estándar y rangos en las variables cuantitativas. La comparación entre los grupos de estudio (preeclámpticas y normotensas) se realizó utilizando la prueba de χ^2 para las variables cualitativas y la prueba t de Student para las cuantitativas. Para todos los análisis la significancia estadística fue definida como un valor $p < 0.05$, también se calcularon los odds ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%) y si los límites del IC95% no incluyeron la unidad se consideró que la asociación era estadísticamente significativa.

Resultados

La edad media (diferencia de 1.9 años) y el promedio de semanas de gestación (diferencia de 0.9 semanas) fueron mayores en el grupo de pacientes con preeclampsia y normotensas respectivamente. Las demás características generales y obstétricas no difirieron significativamente entre los grupos de estudio; **tabla 1**. En el grupo de estudio, presentaban preeclampsia leve el 58.8% (n=47) y severa el 41.2% (n=33). Las mujeres con preeclampsia severa cursaban una menor edad gestacional y tenían un mayor riesgo de ingreso hospitalario por prematuridad que las gestantes con preeclampsia leve (36.4% vs. 10.6%; $p < 0.01$).

Tabla 1.- Características de las pacientes según grupos de estudio.			
Variable	Grupo Preeclampsia (n=80)	Grupo Normotensas (n=80)	p
Edad (años)	24.1 ± 6.2	22.2 ± 4.7	0.03
Estado civil			
Soltera	19 (23.8%)	19 (23.8%)	NS
Unión estable	61 (76.2%)	61 (76.2%)	NS
Instrucción			
Analfabeta	---	2 (2.5%)	
Primaria	32 (40.0%)	26 (32.5%)	
Secundaria	41 (51.2%)	45 (56.2%)	NS
Superior	7 (8.8%)	7 (8.8%)	
Compañeros sexuales	1.5 ± 1.0	1.5 ± 0.9	NS
Número de gestas	2.3 ± 1.8	1.9 ± 1.2	0.08
Edad gestacional	38.0 ± 3.0	38.9 ± 1.9	0.03
ACS anticardiolipina	12 (15.0%)	19 (23.7%)	NS

Los datos se presentan como media ± DS o número (porcentaje) según corresponda.
ACS: anticuerpos (resultado positivo > 10 UI/ml). **NS:** diferencia no significativa.

En el screening para anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I, la prevalencia fue mayor en el grupo de normotensas que en las pacientes con preeclampsia pero sin diferencias estadísticamente significativas (23.7% vs. 15.0%; $p=0.16$).

La prevalencia de anticuerpos positivos tampoco fue estadísticamente diferente entre los subgrupos de preeclampsia leve y severa (12.8% [6/47] vs. 18.2% [6/33]; $p=ns$). No se encontró una asociación entre anticuerpos positivos y preeclampsia leve (OR=0.47; IC95%= 0.15 - 1.39), severa (OR=0.71; IC95%= 0.23 - 2.18), ni preeclampsia en general (OR=0.57; IC95%= 0.24 - 1.35).

Discusión

La relación entre anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I y preeclampsia se ha explicado por un mecanismo consistente en el daño vascular (mediado por los anticuerpos) que conduce a trombosis en el lecho placentario y placentación anormal. Se han propuesto tres teorías para la producción de trombosis: la primera considera la activación de células endoteliales por medio de la regulación de moléculas de adhesión, secreción de citoquinas y el metabolismo de prostaciclina; la segunda tiene que ver con la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, lo cual desencadena la activación de macrófagos y daño de las células endoteliales; y la tercera trata sobre la interferencia de los anticuerpos anticardiolipina en la regulación de la cascada de la coagulación. Por cualquiera de estas tres vías es probable que se desarrolle trombosis en el lecho placentario, produciendo depósitos de fibrina y una insuficiente perfusión y oxigenación placentaria. En cuanto a la placentación anormal, los anticuerpos anticardiolipina pueden inhibir la capacidad invasiva del trofoblasto; sin embargo, estas observaciones proceden de modelos *in-vitro* y se desconoce el mecanismo molecular exacto [22-25].

Los hallazgos de algunos trabajos respaldan la asociación entre resultados fuertemente positivos (>20 unida-

des) para anticuerpos anticardiolipina y el desarrollo de preeclampsia, en especial su presentación severa antes de las 34 semanas de edad gestacional [4, 5, 10, 12, 21], y otros la dependencia de los anticuerpos a β 2GP-I para predecir la instauración de preeclampsia, eventos tromboticos y/o sus consecuencias en el embarazo [11, 19-23]. Nuestros resultados permiten observar que tanto en mujeres embarazadas con preeclampsia como en las normotensas, se pueden encontrar valores positivos para anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I. La falta de asociación con la preeclampsia concuerda con los reportes de otros autores [6, 7, 13-17].

Mientras que en los estudios internacionales la prevalencia de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GPI en gestantes saludables suele estar entre 2.7% y 6.2% [8, 9], en las pacientes investigadas normotensas se encontró un valor más elevado (23.7%). Sin embargo, los niveles positivos en este grupo del estudio podrían representar autoanticuerpos naturales no patógenos, especialmente del tipo IgA, los cuales no tienen una trascendencia clínica de importancia [16]. Por otra parte, la prevalencia encontrada en el grupo con preeclampsia (15%) se encuentra entre los valores detectados en otros estudios (11% a 29%) en mujeres con la patología [5, 8, 10]. Aunque hubo una frecuencia algo mayor en aquellas con preeclampsia severa, el número de pacientes en los subgrupos habría condicionado la imposibilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos también pueden deberse a las características de las pacientes. En el grupo con preeclampsia se incluyeron algunas mujeres con edad mayor a 35 años y menor edad gestacional, lo cual sugiere un sesgo de selección. El propio diseño del estudio y la selección no emparejada de los controles, puede haber condicionado la presencia de ciertos factores que podrían influir en la determinación de anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I. Por otra parte, la definición de un "test positivo" para anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I utilizada en este estudio (10 UI/mL) también puede haber afectado la prevalencia detec-

tada. Aunque hasta el momento la significancia clínica de los niveles positivos bajos es desconocida, es probable que pacientes con estas cifras de anticuerpos no sean más propensas a desarrollar desórdenes relacionados con el síndrome antifosfolípido que aquellas con resultados negativos ^[12]. Otra posible explicación tiene que ver con la hipótesis del consumo de anticuerpos anticardiolipina dependiente de β 2GP-I al momento del desarrollo clínico de la preeclampsia ^[14], pues para el estudio las muestras plasmáticas se tomaron cuando apareció el primer episodio de preeclampsia durante el embarazo. La suma de diferencias étnicas, socio-económicas y demográficas entre las pacientes anglosajonas de los estudios citados y las de nuestro medio, también podrían explicar los resultados obtenidos.

En resumen, en esta investigación los resultados no encuentran una relación entre anticuerpos anticardiolipina dependientes de β 2GP-I fuertemente positivos y la preeclampsia en gestantes de nuestra muestra. La prevalencia de estos anticuerpos en gestantes normotensas ha sido mayor que la determinada en estudios internacionales y su significancia clínica merecería ser objeto de otros estudios.

Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
2. Aagaard-Tillery KM, Belfort MA. Eclampsia: morbidity, mortality, and management. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 12-23.
3. VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 38-48.
4. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 555-59.
5. Branch DW, Andres R, Digre KB, Rote NS, Scott JR. The association of antiphospholipid antibodies with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 541-45.
6. Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF. Association of antibodies to beta2-glycoprotein I with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension: a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 193-98.
7. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 294-300.
8. Fialova L, Mikulikova L, Matous-Malbohan I, Benesova O, Zwinger A. Prevalence of various antiphospholipid antibodies in pregnant women. *Physiol Res* 2000; 49: 299-305.

9. Topping J, Quenby S, Farquharson R, Malia R, Greaves M. Marked variation in antiphospholipid antibodies during pregnancy: relationships to pregnancy outcome. *Human Reprod* 1999; 14: 224-28.
10. Matthiesen LS, Berg G, Ernerudh J, Skogh T. A prospective study on the occurrence of autoantibodies in low-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 21-26.
11. Faden D, Tincani A, Tanzi P, Spatola L, Lojaco A, Tarantini M, Balestrieri G. Anti-beta 2 glycoprotein I antibodies in a general obstetric population: preliminary results on the prevalence and correlation with pregnancy outcome. Anti-beta2 glycoprotein I antibodies are associated with some obstetrical complications, mainly preeclampsia-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 37-42.
12. Dekker GA, de Vries JL, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jakobs C, van Geijn HP. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-48.
13. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Fickl H. Antibodies to oxidised low-density lipoproteins and cardiolipin in pre-eclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 123-26.
14. Valdés-Macho E, Cabiedes J, Villa A, Cabral A, Alarcón-Segovia D. Anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein-I antibodies in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Med Res* 2002; 33: 460-65.
15. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 825-34.
16. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia: a case-control study. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 29-34.
17. Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. The significance of antiphospholipid antibodies in pregnant women with chronic hypertension. *Am J Perinatol* 2004; 21: 275-79.
18. De Laat HB, Derksen RH, de Groot PG. β 2-Glycoprotein I, the playmaker of the antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol* 2004; 112: 161-68.
19. Lee RM, Emlen W, Scott JR, Branch DW, Silver RM. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies in women with recurrent spontaneous abortion, unexplained fetal death, and antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 642-48.
20. Lee RM, Brown MA, Branch DW, Ward K, Silver RM. Anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein-I antibodies in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 294-300.
21. Gómez JM, García HI, Gómez J, Quintero A, Mesa CM, Aguirre N. Asociación entre anticardiolipina y anti β 2 glicoproteína I con preeclampsia antes de las 35 semanas de gestación. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2001; 52: 1-10.
22. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 211-25.

23. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti- β 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-23.
24. Bowen RS, Moodley J, Dutton MF, Fickl H. Antibodies to oxidised low-density lipoproteins and cardiolipin in pre-eclampsia and eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 123-26.
25. Espinosa G, Cervera R, Font J, Shoenfeld Y. Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms. *Autoimmunity Reviews* 2003; 2: 86-93.

Summary

Prevalence of anti-beta2-glycoprotein-I antibodies in preeclamptic and healthy pregnant women.

Huang IL, Rojas T, Valencia L, López A.
Rev Fac Cien Med (Quito) 2007; 32: 86-90.

Context: An association between anti- β 2-glycoprotein-I antibodies (β 2GP-I) and pre-eclampsia has been reported in several studies but evidence remains controversial.

Aim: To compare the prevalence of anti- β 2GP-I antio-

odies between preeclamptic and healthy pregnant Ecuadorian women. **Design:** Cross-sectional study. **Setting and Participants:** 80 preeclamptic and 80 healthy pregnant women admitted at Hospital Gineco-Obstétrico "Isidro Ayora", Quito-Ecuador. **Main Outcomes Measures:** Levels of anti- β 2GP-I determined by enzyme-linked immunoassay (Anti-Cardiolipin Screen®). A value higher than 10U/mL was defined as positive test. **Results:** Prevalence of anti- β 2GP-I was similar between groups (preeclamptic vs. healthy pregnant women [15.0 vs. 23.7%; $p=ns$]). There were not statistical differences when we compared subgroups (mild vs. severe preeclampsia [12.8% vs. 18.2%; $p=ns$]). Preeclampsia was not related with high levels of anti- β 2GP-I antibodies (OR=0.57; 95%CI= 0.24-1.35). **Conclusions:** We did not found a relationship between high levels of anti- β 2GP-I antibodies and preeclampsia in Ecuadorian pregnant women. Antibodies prevalence in healthy pregnant women seems to be higher than in other populations.

Key words: Preeclampsia, Antiphospholipid syndrome, Anticardiolipin antibodies, Anti-beta2-glycoprotein-I antibodies.