



## Asociación de anticuerpos anticardiolipina y antinucleares en mujeres con pérdida gestacional recurrente

Héctor Alfredo Baptista-González,\* Fany Rosenfeld-Mann,\* Rocío Trueba-Gómez,\* María Magdalena Enríquez-Pérez,\* Víctor Manuel Vidal-González\*

\* Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes.

### RESUMEN

**Objetivo:** Describir la asociación en la frecuencia, especificidad y concentración de los anticuerpos anticardiolipina (ACA) y antinucleares (ANA) en distintos grupos de mujeres en edad reproductiva. **Material y métodos:** Mediante un estudio con diseño transversal, se evaluaron a mujeres no embarazadas (grupo 1), gestantes con bajo riesgo perinatal (grupo 2) y pacientes con pérdida gestacional recurrente (grupo 3). **Resultados:** Se incluyeron 567 mujeres, con 236, 175 y 156 casos por cada grupo. La prevalencia de los ACA fue de 2.5, 0.6 y 25.6% para cada grupo, con mayor asociación en las pacientes del grupo 3 vs grupo 1 y grupo 2 (OR 13.2, IC 95% 5.45-32.0 y OR 60.0, IC 95% 8.13-442.0). La frecuencia de los ANA fue de 18.6, 10.36 y 34.6%, con diferencias entre el grupo 3 vs grupo 1 (OR 2.3, IC 95% 1.4-2.3) y grupo 2 (OR 4.6, IC 95% 2.5-8.3). Las mujeres con ACA IgG, tuvieron mayor probabilidad de tener ANA positivo (OR 14.3, IC 95% 6.1-33.0) y anti-ssDNA (OR 17.4, IC 95% 7.8-38.8). Las gestantes no mostraron mayor prevalencia de autoanticuerpos. **Conclusiones:** La frecuencia de ACA y ANA resultó mayor en mujeres con pérdida gestacional recurrente. Los casos reactivos de ANA lo fueron a bajas concentraciones y forman parte del repertorio de autoanticuerpos naturales.

**Palabras clave:** Anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antinucleares, síndrome antifosfolípido, anti-SSA/Ro, pérdida gestacional recurrente, autoanticuerpos naturales.

### ABSTRACT

**Objective:** In a cross sectional design, we studied the association in frequency, specificity and serum levels of anti-cardiolipin antibodies (aCL) and antinuclear antibodies (ANA) in women on reproductive age. **Material and methods:** We evaluated aCL and ANA in three groups of women: non pregnant women blood donors (group 1), pregnant women with low perinatal (group 2), and women with recurrent pregnancy loss (group 3). **Results:** We included 567 women, with 236, 175 and 156 cases, per group. The aCL prevalence was 2.5, 0.6, and 25.6% for each group, with greater frequency in group 3 patients vs group 1 and group 2 cases (OR 13.2 CI 95% 5.45-32.0 and OR 60.0. CI 95% 8.13-442.0). The frequency of ANA was 18.6, 10.3 and 34.6%, with differences between group 3 vs group 1 (OR 2.3. CI 95% .4-3.6), and group 2 (OR 4.6, CI 95% 2.5-8.3). Women with aCL IgG were more likely to have ANA positive (OR 14.3. CI 95 % 6.1-33.0) and anti-ssDNA (OR 17.4. CI 95% 7.8-38.8). Pregnant women showed no increased prevalence of autoantibodies. **Conclusions:** The frequency of ACA and ANA was greater in women with recurrent pregnancy loss. ANA reactive cases were at low concentrations and are part of natural autoantibodies repertoire.

**Key words:** Anticardiolipin antibodies, antinuclear antibodies, antiphospholipid syndrome, anti-SSA/Ro, recurrent pregnancy loss, natural autoantibodies.

### INTRODUCCIÓN

La pérdida gestacional afecta hasta al 15% de las mujeres con embarazos clínicamente reconocidos;<sup>1</sup> entre el 2 y 4% de ellas sufrirán dos o más pérdidas subsecuentes, a menudo sin una causa identificable.

Las causas relacionadas con la pérdida gestacional recurrente (PGR) incluyen factores anatómicos, endocrino, genético, infeccioso e inmunológico. Sin embargo, tanto en la experiencia institucional como en la literatura,<sup>1,2</sup> entre el 40-50% de pacientes que sufren PGR no tendrá alguna causa identificable para sus pérdidas.

En la evaluación del factor inmunológico se incluye la determinación de diversos autoanticuerpos (AA) como son los antifosfolípido y los antinucleares. Los AA pueden participar en una amplia variedad de actividades fisiológicas como la regulación inmune, homeostasis y repertorio de selección, resistencia a infecciones,<sup>3</sup> transporte y modulación funcional de moléculas biológicamente activas.<sup>4</sup> En personas sanas, el repertorio de los AA es constante y caracterizado por mínimas variaciones cuantitativas, pero pueden conducir hacia un cambio de IgM a IgG y aumentar su potencial de patogenicidad, mediante la mayor afinidad de la unión AA-antígeno.<sup>5</sup> Por otro lado, cuando preceden o acompañan a diversas enfermedades, debido a los cambios notorios que presentan, se pueden emplear para la elaboración de métodos en una detección preclínica de cambios inmunológicos potencialmente patogénicos,<sup>6</sup> que incluyen enfermedades infecciosas diversas,<sup>3</sup> estados de malignidad, posterior a la aplicación de vacunas, exposición a fármacos.<sup>7</sup>

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son un amplio grupo de inmunoglobulinas dirigidas contra ciertos componentes nucleares.<sup>8</sup> Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF), en especial los anticuerpos anticardiolipina (ACA), son una familia heterogénea de inmunoglobulinas que varía en especificidad, subclase, título y mecanismos asociados de acción, cuyo antígeno blanco son los epítomos que se forman de la asociación de fosfolípidos electronegativos unidos a proteínas séricas.<sup>8,9</sup> La ocurrencia de los ACA depende de diversos factores étnicos, genéticos, ambientales<sup>10</sup> o eventos infecciosos.<sup>3</sup> La amplitud en la ocurrencia de los ACA en población abierta es del 2-4%;<sup>3,5</sup> en mujeres no embarazadas varía del 2.5 al 17.8%<sup>10,11</sup> y en embarazos normales del 0.6-9.4%.<sup>12</sup> Los ACA muestran heterogeneidad en su asociación significativa en mujeres con pérdida gestacional recurrente o PGR, solos<sup>13-16</sup> o asociados a la presencia del anticoagulante lúpico.<sup>17,18</sup> La presencia de ANA en mujeres sanas varía del 5 hasta el 20.1 %<sup>19,20</sup> y se reporta en población abierta en el 3% de hombres y 2% de mujeres<sup>12,14</sup> y se ha insistido su participación en la falla reproductiva con variación del 5-29% de los casos y desde cero al 14% en sus respectivos controles, siendo inconsistentes las diferencias estadísticas.<sup>21,22</sup>

Ante este panorama de la amplia variabilidad en los resultados sobre la prevalencia de los autoanticuerpos en nuestro medio, que depende de las caracte-

rísticas de la población evaluada, se diseñó el presente estudio con el objetivo de describir la asociación en la frecuencia, especificidad y concentración de distintos AA (anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos antinucleares), en su correlación clínica en mujeres con PGR atendidas en nuestra institución.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante un diseño transversal se evaluaron mujeres asignadas en los siguientes grupos de estudio: Grupo 1. No embarazadas sanas, de 18 a 45 años de edad, aceptadas como donadoras de sangre. Grupo 2. Embarazadas con bajo riesgo perinatal con seguimiento prenatal institucional, que tuvieron hijo vivo sano. Las muestras de sangre se recolectaron en el último trimestre del embarazo. Grupo 3. Mujeres atendidas en el Instituto, con antecedentes de dos o más pérdidas perinatales consecutivas, sin considerar la presencia de embarazo al momento de su evaluación, comorbilidad, antecedente de enfermedad hipertensiva asociada a la gestación o factores de riesgo asociados, o diagnóstico de síndrome antifosfolípido, incluidas consecutivamente para la evaluación del factor inmunológico.

Mediante punción venosa se obtuvieron muestras de sangre en tubos sin anticoagulante y con gel separador; en el suero se efectuaron las pruebas de ACA y ANA, en el que se empleó un sistema inmunoenzimático en fase sólida (EL-aCL TheraTest Labs, Lombard, IL, USA); para el caso de ANA se detectan autoanticuerpos IgG dirigidos contra los antígenos ssDNA, dsDNA, Sm, RNP/Sm, SSA/Ro, SSB, histona y Scl70 (EL-ANA Profiles TheraTest Labs, Lombard, IL, USA), que para el dsDNA se empleó un estándar de la Organización Mundial de la Salud, para el resto de antígenos se expresan como unidades arbitrarias (UT). Los valores aceptados como negativos para los anticuerpos antinucleares: ssDNA  $\leq$  99 UT, anti RNP/Sm  $\leq$  105, anti-SSA  $\leq$  65, anti-SSB  $\leq$  44, anti histona  $\leq$  139 y anti- Scl-70  $\leq$  49 UT. Para los ACA, en la etapa de tamizaje se consideraron valores normales  $\leq$  10. Cuando el resultado fue superior a este valor, se procedió a efectuar la identificación de los isotipos de inmunoglobulinas participantes; se consideraron negativos los valores de ACA isotipo IgM  $\leq$  15.0 MPL, IgG  $\leq$  15.0 GPL e IgA  $\leq$  7 APL; estos puntos de corte han sido previamente valida-

dos, para eliminar los casos débilmente positivos. Se excluyeron a las mujeres con diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico o bien aquéllas con autoanticuerpos anti-dsDNA ( $> 40$  UI) o anti-Sm ( $> 89$  UT). El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Perinatología. El estudio fue financiado con fondos públicos federales.

Se obtuvieron los valores de la mediana, con intervalo de confianza del 95%. Para evaluar la diferencia entre los valores de las variables de estudio entre los tres grupos de mujeres, se aplicó la prueba de diferencia de medias para tres o más grupos independientes (Kruskal-Wallis), con nivel de significancia  $< 0.05$ . Para evaluar la intensidad de la asociación de las variables de ANA y ACA en cada grupo de mujeres, se estimó en valor de OR (razón de momios, oportunidad relativa, odds ratio), con intervalo de confianza del 95%.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 567 mujeres, distribuidas de la siguiente manera: Grupo 1, no embarazadas sanas, con 236 casos; Grupo 2, embarazadas con bajo riesgo perinatal, con 175 mujeres, y Grupo 3, 156 mujeres con antecedentes de pérdida fetal recurrente. La prevalencia global de los ACA, ANA o la combinación de ambos autoanticuerpos fue de 8.3,

20.4 y 5.1%, respectivamente. Los ACA ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo 3 (25.6%), que en el grupo 1 y grupo 2 (2.5 y 0.6%, respectivamente). Estas asociaciones resultaron estadísticamente significativas al comparar grupo 1 *vs* grupo 3 (OR 13.22, IC 95% 5.4-32.0), al igual que entre las mujeres del grupo 2 *vs* grupo 3 (OR 60.0, IC 95% 8.1-442), pero sin diferencias entre el grupo 1 y grupo 2 (*Cuadro I*). La ocurrencia de los ANA fue de 18.6, 10.3 y 34.6%, para cada grupo de estudio, con diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo 1 *vs* grupo 3 (OR 2.3 IC 95% 1.4-3.6) y entre el grupo 2 y el grupo 3 (OR 4.62, IC 95% 2.56-8.32). En 29 mujeres (5.1%) se presentó reactividad para la combinación de ACA y ANA, entre los cuales dos casos (0.85%) se ubicaron en el grupo de mujeres no enfermas y los restantes 27 casos (17.3%) en el grupo 3, con mayor asociación de autoanticuerpos en este último grupo de mujeres (OR 24.4 IC 95% 5.7-104.6). Ningún caso se presentó en el grupo de embarazadas (datos no presentados).

En la comparación de la distribución de las concentraciones séricas de los autoanticuerpos de los diversos isotipos de ACA y ANA (*Figura 1*), se observó que los casos del grupo 3 presentaron concentraciones más elevadas y mayor dispersión de valores de ACA IgM, que el resto de los dos grupos con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ); esta diferencia se relaciona con la mayor dispersión en los resultados del grupo 3. Con respecto a los ACA IgG, los valores del

**Cuadro I. Distribución de casos reactivos para anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticardiolipina en los grupos de estudio.**

| Variable Positiva (n%) | Grupo 1 (n = 236) | Grupo 2 (n = 175) | Grupo 3 (n = 156) | OR IC 95 %                                                                                       |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACA (n 47/8.3)         | 6 (2.5)           | 1 (0.6)           | 40 (25.6)         | 0.22 (0.03-1.85) <sup>a</sup><br>13.22 (5.45-32.08) <sup>b</sup><br>60.0 (8.13-442) <sup>c</sup> |
| ANA (n 116/20.4)       | 44 (18.6)         | 18 (10.3)         | 54 (34.6)         | 0.50 (0.28-0.90) <sup>a</sup><br>2.31 (1.45-3.68) <sup>b</sup><br>4.62 (2.56-8.32) <sup>c</sup>  |

(Número de casos y porcentaje).

<sup>a</sup> Grupo 1 *vs* Grupo 2. <sup>b</sup> Grupo 1 *vs* Grupo 3. <sup>c</sup> Grupo 2 *vs* 3.

ANA. Anticuerpos antinucleares. ACA. Anticuerpos anticardiolipina.

grupo 3 persisten con amplia dispersión y diferencias estadísticamente significativas respecto a los otros dos grupos de estudio ( $p < 0.01$ ). No hubo diferencias intergrupales en las concentraciones del isotipo IgA de los ACA. Respecto a los ANA, para el caso del anti-ssDNA, se observaron concentraciones mayores en el grupo 3 (promedio de 50.8, 35.0 y 71.0 UT, para

los grupos 1, 2 y 3, respectivamente,  $p < 0.01$ ). Las concentraciones séricas promedio del anticuerpo anti-histona fueron estadísticamente menores ( $p < 0.01$ ) en el grupo 3 (14.8 UT) que en el resto de los grupos. No hubo diferencias significativas en la comparación intergrupo en los valores de anti-RNP/Sm, anti-SSA, anti-SSB o anti-Scl70 (datos no presentados).

Prueba para diferencia de medias para k muestras (Kruskal-Wallis)

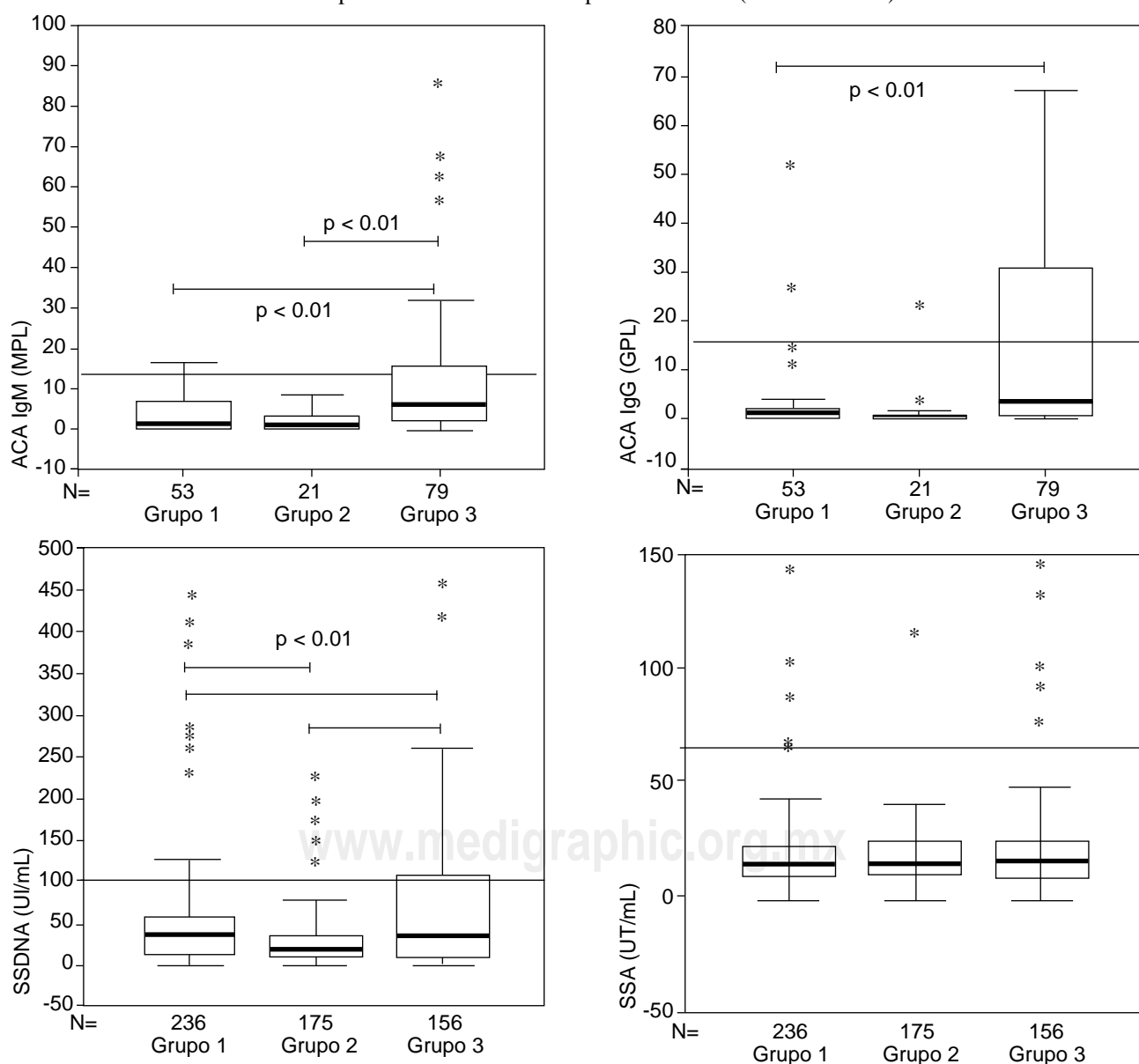


Figura 1. Distribución de los valores en los anticuerpos antinucleares y anticuerpos anticardiolipina en los tres grupos de estudio.

En el análisis de la distribución de frecuencias de los casos reactivos para los diferentes isotipos de ACA y los tipos de ANA en los grupos de estudio (*Cuadro II*). Respecto a los ACA, frecuencia global de ACA IgG, ACA IgM y la combinación de ACA resultó similar, con 3.0, 2.6 y 2.6%, respectivamente. Los ACA IgG se distribuyeron en dos, uno y 14 casos en cada grupo de estudio con frecuencias de 0.84% y 0.60%, para los grupos 1 y 2, mientras que se observaron con mayor frecuencia en el grupo 3 con 8.9%, con asociación estadísticamente significativa al compararse con los casos de los grupos 1 y 2 (entre grupos 1-3 y 2-3), respectivamente (OR 17.1. IC 95% 2.2-161.8 y OR 11.4. IC 95% 2.6-51.0). Para ACA IgM, solamente se detectaron casos reactivos en los grupos 1 y 3, con cuatro (1.7%) y 11 casos (7.0%), con mayor intensidad de asociación (OR 5.4, IC 95% 1.7-17.5). En quince casos (2.6%), todos ellos ubicados en el grupo 3, ocurrieron combinaciones de ACA en los isotipos IgG, IgM e IgA.

Respecto a los ANA, la ocurrencia global fue de 116 mujeres (20.5%), de los cuales en 96 casos (16.9%) tuvieron un solo anticuerpo y los restantes 20 casos (3.4%) mostraron combinaciones de dos o más ANA. La presencia de ANA ocurrió en 44, 18 y 54 casos, con frecuencia de 18.6%, 10.3% y 34.6%, repartidos para cada grupo respectivo. Se observó asociación significativa en la comparación de frecuencias entre los casos reactivos para cualquier ANA entre las mujeres del grupo 1 *vs* grupo 3 y grupo 2 *vs* grupo 3, con OR 2.3 (IC 95% 1.4-3.6) y 4.6 (IC 95% 2.5-8.3), respectivamente. El anticuerpo con mayor prevalencia resultó ser el anti-ssDNA (71.6%) y siendo más común en el grupo 3 (30.1%), seguidos del grupo 1 (11.0%) y finalmente en el grupo 2 (5.7%), con diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo 1 *vs* grupo 2 y grupo 2 *vs* grupo 3 (OR 7.1 IC 95% 3.4-14.7 y 3.4, IC 95% 2.0-5.9). El anticuerpo anti-SSA, observado en el 20.7% de los ANA reactivos, se presentó con mayor ocurrencia en el grupo 3 (7.0%)

**Cuadro II. Ocurrencia de isotipos de anticuerpos antifosfolípido y anticuerpos antinucleares por grupo de estudio.**

| Variable Positiva (n/%) | Grupo 1 (n = 236) | Grupo 2 (n = 175) | Grupo 3 (n = 156) | OR (IC 95 %)                  |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|
| ACA IgG (17/3.0)        | 2 (0.84)          | 1 (0.60)          | 14 (8.9)          | 17.1 (2.2-161.8) <sup>a</sup> |
| ACA IgM (15/2.6)        | 4 (1.7)           | 0                 | 11 (7.0)          | 11.4 (2.6-51.0) <sup>b</sup>  |
|                         |                   |                   |                   | 5.4 (1.7-17.5) <sup>b a</sup> |
| ANA (116/20.5)          | 44 (18.6)         | 18 (10.3)         | 54 (34.6 %)       | 2.3 (1.4-3.6) <sup>a</sup>    |
| Anti-ssDNA (n 83/71.5)  | 26 (11.0)         | 10 (5.7)          | 47 (30.1)         | 4.6 (2.5-8.3) <sup>b</sup>    |
| Anti-RnP (5/4.3)        | 1 (0.40)          | 1 (0.60)          | 3 (1.9)           | 7.1 (3.4-14.7) <sup>a</sup>   |
| Anti-SSA (24/20.7)      | 7 (2.9)           | 6 (3.4)           | 11 (7.0)          | 3.4 (2.0-5.9) <sup>b</sup>    |
| Anti-SSB (21/18.1)      | 14 (5.9)          | 1 (0.60)          | 1 (0.60)          | ns                            |
| Anti-histona (6/5.1)    | 2 (0.80)          | 1 (0.60)          | 3 (0.60)          | ns                            |
|                         |                   |                   |                   | ns                            |

(Número de casos y porcentaje).

<sup>a</sup> Grupo 1 *vs* Grupo 3. <sup>b</sup> Grupo 2 *vs* 3. ns: no significativas.

y de igual distribución para los grupos 1 y grupo 2, sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias estadísticas en la comparación intergrupar para las variables de anti-SSB, anti-RnP, anti-histona; no hubo casos reactivos para anti-Scl70 (*Cuadro II*).

Para evaluar la intensidad de la asociación entre los ACA y los ANA, se documentó que las mujeres reactivas para ACA tienen mayor probabilidad de tener reactividad para cualesquier ANA 61.7% vs 16.7% (OR 11.6, IC 95% 6.0-22.3). Esta diferencia fue evidente al observar que mujeres con ACA positivo presentan mayor probabilidad de reactividad para el anti-ssDNA (OR 7.2, IC 95% 3.8-13.8) y anti-SSB (OR 7.5, IC 95% 2.4-22.7). No hubo diferencias en la comparación de anti-RnP, anti-SSA o anti-histona (*Cuadro III*). En la distribución de los isotipos de ACA se observó que en presencia de ACA IgG se asociaron con mayor frecuencia en los sujetos con cualquier ANA positivo (OR 14.3, IC 95% 6.1-33.0), fundamentalmente a expensas de los anti-ssDNA (OR 17.4, IC 95% 7.8-38.8). Para el caso del isotipo ACA

IgM, esta asociación es del 7.4 (IC 95% 3.2-17.1) y 10.5 (IC 95% 4.5-24.3), para la reactividad de ANA en general y anti-ssDNA, respectivamente (*Cuadro III*).

## DISCUSIÓN

Las diferencias reportadas en la asociación de AA y PGR, está determinada por el diseño metodológico de los estudios, así como la variabilidad en la ocurrencia, especificidad y concentración de la asociación de los distintos AA (ACA y ANA, en nuestro caso) en su correlación clínica en distintos grupos de mujeres en edad reproductiva. La conformación de estos grupos de estudio tuvo la intención de disminuir el sesgo de selección y poder efectuar la comparación adecuada de los resultados en la reactividad serológica hacia los ACA y ANA.

La reactividad de los ACA en mujeres no embarazadas varía del 2.5 al 17.8%<sup>3,11</sup> y en embarazos normales del 0.6-9.4%.<sup>5,12</sup> Los ACA muestran heterogeneidad en su asociación significativa en mujeres

**Cuadro III. Asociación entre la reactividad de anticuerpos anticardiolipina y antinucleares.**

| Anticuerpo antinuclear  | Anticuerpos anticardiolipina<br>(Todos los isotipos) |                    | OR (IC 95 %)    |
|-------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|-----------------|
|                         | Positivo (n = 47)                                    | Negativo (n = 520) |                 |
| ANA Positivo (116/20.4) | 29 (61.7)                                            | 87 (16.7)          | 11.6 (6.0-22.3) |
| anti-ssDNA (n 83/71.5)  | 27 (57.4)                                            | 56 (10.7)          | 7.2 (3.8-13.8)  |
| anti-RnP (5/4.3)        | 0 (0)                                                | 5 (1.0)            | NV              |
| anti-SSA(24/20.7)       | 3 (6.3)                                              | 21 (5.1)           | 3.4 (0.9-12.6)  |
| anti-SSB (21/18.1)      | 5 (10.6)                                             | 16 (3.0)           | 7.5 (2.4-22.7)  |
| anti-histona (6/5.1)    | 1 (2.1)                                              | 5 (1.0)            | 4.8 (0.5-43.0)  |
| Isotipos de ACA IgG     |                                                      |                    |                 |
|                         | Positivo (n = 31)                                    | Negativo (n = 536) |                 |
| ANA Positivo            | 23                                                   | 93                 | 14.3 (6.1-33.0) |
| Anti-ssDNA Positivo     | 21                                                   | 62                 | 17.4 (7.8-38.8) |
| Isotipos de ACA IgM     |                                                      |                    |                 |
|                         | Positivo (n = 25)                                    | Negativo (n = 542) |                 |
| ANA Positivo            | 15                                                   | 101                | 7.4 (3.2-17.1)  |
|                         | 14                                                   | 69                 | 10.5 (4.5-24.3) |

(Número de casos y porcentaje). NV: no valorable.

ANA. Anticuerpos antinucleares. ACA. Anticuerpos anticardiolipina.



con PGR,<sup>14-16</sup> con OR de 5.4 hasta 18.9, solos o asociados a la presencia del anticoagulante lúpico.<sup>17,23</sup> La frecuente prevalencia de los ACA en enfermedades no autoinmunes y la baja sensibilidad de otras pruebas más específicas para enfermedades distintas al lupus, dificultan su correlación clínica.<sup>24</sup> Es posible que la presencia temprana de los AAF pudiera anticipar mayor variedad y severidad del curso clínico de autoinmunidad.<sup>21</sup> La aparición de los AA, previo al desarrollo clínico de enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso, ocurre hasta en el 88% de los casos entre tres a 10 años antes.<sup>6</sup>

La prevalencia reportada de los ACA IgG e IgM es del 7.0 y 6.0%, respectivamente. La concentración y el isotipo del ACA parecen tener relevancia, en gestantes sanas hasta el 5.1% tienen ACA IgG (> 20 GPL) y 7.3% de ACA IgM (>10 MPL); en el 7.8 y 9.8% de las mujeres muestran al menos un valor alto para ACA IgG e IgM, respectivamente.<sup>14,19</sup> La tercera parte de los casos reactivos para ACA IgG o IgM son autoanticuerpos poliespecíficos reactivos al menos a dos diferentes fosfolípidos.<sup>25</sup> En el presente reporte se encontró que las combinaciones de ACA IgG e IgM, fueron exclusivas de las mujeres con PGR, hecho que podría indicar que la determinación de ambos isotipos de ACA debe realizarse simultáneamente y no en forma aislada.

La elevada ocurrencia de los ANA en mujeres sanas, que varía del 2.5-20.1%,<sup>11,19,26</sup> comparado con la menor ocurrencia en las gestantes, del 1.1-9.4%<sup>12</sup> sugieren que los ANA pueden ser un marcador ocasional en la mujer con AAF y PGR, pues se ha insistido su participación en la falla reproductiva con variación del 5-29% de los casos y 0-14% en sus respectivos controles.<sup>22</sup> Sin embargo, los casos reactivos lo fueron a bajas concentraciones de ANA, aunque con proporción mayor en los casos de mujeres con PGR.<sup>14</sup>

Los anticuerpos anti-ssDNA forman parte del repertorio normal de autoanticuerpos naturales; la mayoría son del isotipo IgM de baja afinidad y reaccionan débilmente contra los antígenos propios,<sup>5</sup> aunque en este reporte se identificaron anticuerpos del isotipo IgG con amplitud en su concentración. No está definido si los ANA pueden ser una causa de PGR inexplicable o embarazo con pronóstico adverso. En estudios de cohorte de mujeres con anti-SSA comparadas con mujeres con lupus sin anti-SSA, no se observan diferencias en edad gestacional al nacer, prevalencia de pérdida gestacional,<sup>27</sup> nacimiento

pretérmino, preeclampsia o retardo en el crecimiento fetal. La aparición de los ANA, previo al desarrollo clínico de enfermedades autoinmunes, ocurre hasta en el 78% de los casos entre tres a 10 años antes.<sup>6</sup> En concentraciones séricas significativas estuvo presente el anti-dsDNA en el 55%, anti-SSA/Ro 47%, anti-Sm 32% y anti-RnP 26%.

Si bien la persistencia de los ACA está asociada a la transformación serológica hacia autoinmunidad<sup>24</sup> y preceden al desarrollo de la expresión clínica de enfermedad, por ejemplo trombosis, en un promedio de tres años,<sup>6</sup> en el seguimiento de mujeres al menos durante cinco años, con títulos significativamente elevados de ANA, no se encuentra evidencia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes ni de pérdida fetal recurrente.<sup>22</sup>

En conclusión, las mujeres con el antecedente de PGR muestran mayor prevalencia de reactividad en la detección serológica de ACA, ANA o ambos. Los ACA se encuentran asociados a la patogenicidad en la PGR, principalmente con los isotipos IgG e IgM. Los ANA parecen ser un evento común en mujeres con PGR, pero su ausencia o presencia no predice el pronóstico del embarazo subsiguiente, ni aportan suficiente evidencia para el estudio rutinario de los ANA en mujeres con PGR de etiología no identificada. Como evidencia del proceso autoinmune en mujeres con PGR, la coexistencia serológica de ACA y ANA es a partir de los anticuerpos anti-ssDNA, como evidencia de respuesta inflamatoria inespecífica y la presencia de un solo autoanticuerpo no se relaciona con pérdida de la gestación, parece ser más apropiado evaluar una combinación de autoanticuerpos con especificidad variable.<sup>28,29</sup> Finalmente, la concentración o título del ANA, requiere algún elemento o factor adicional para generar patogenicidad, mismo que no ha sido identificado aún.

## REFERENCIAS

1. Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 446-50.
2. Dukhovny S, Zutshi P, Abbott JF. Recurrent second trimester pregnancy loss: evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 451-8.
3. von Landenberg P, Doring Y, Modrow S, Lackner KJ. Are antiphospholipid antibodies an essential requirement for an effective immune response to infections? *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 578-83.

4. Rahman A. Autoantibodies, lupus and the science of sabotage. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1326-36.
5. Poletaev A, Osipenko L. General network of natural autoantibodies as immunological homunculus (Immunculus). *Autoimmun Rev* 2003; 2: 264-71.
6. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526-33.
7. Reddel SW, Krilis SA. Testing for and clinical significance of anticardiolipin antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 775-82.
8. Rahman A, Giles I, Haley J, Isenberg D. Systematic analysis of sequences of anti-DNA antibodies-relevance to theories of origin and pathogenicity. *Lupus* 2002; 11: 807-23.
9. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601-11.
10. Levine SR, Jacobs BS. 2001: A prospective, seasonal odyssey into antiphospholipid protein antibodies. *Stroke* 2001; 32: 1699-700.
11. Shoenfeld Y, Carp HJ, Molina V et al. Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56: 337-44.
12. Ober C, Karrison T, Harlow L, Elias S, Gleicher N. Autoantibodies and pregnancy history in a healthy population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 143-7.
13. Clark CA, Spitzer KA, Crowther MA et al. Incidence of postpartum thrombosis and preterm delivery in women with antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *J Rheumatol* 2007; 34: 992-6.
14. Bustos D, Moret A, Tambutti M et al. Autoantibodies in Argentine women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55: 201-7.
15. Pengo V, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Noventa F, Illiceto S. Antibody profiles for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1147-52.
16. Mezzesimi A, Florio P, Reis FM et al. The detection of anti-beta2-glycoprotein I antibodies is associated with increased risk of pregnancy loss in women with threatened abortion in the first trimester. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 164-8.
17. Vora S, Shetty S, Ghosh K. Thrombophilic dimension of recurrent fetal loss in Indian patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 581-4.
18. Cervera R, Asherson RA, Lie JT. Clinicopathologic correlations of the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 262-72.
19. Brucato A, Doria A, Frassi M et al. Pregnancy outcome in 100 women with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies: a prospective controlled study. *Lupus* 2002; 11: 716-21.
20. Patton PE, Coulam CB, Bergstralh E. The prevalence of autoantibodies in pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1345-50.
21. Opatrný L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2214-21.
22. Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006; 96: 337-41.
23. Radway-Bright EL, Ravirajan CT, Isenberg DA. The prevalence of antibodies to anionic phospholipids in patients with the primary antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and their relatives and spouses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 427-31.
24. Budd R, Harley E, Quarshie A, Henderson V, Harris EN, Pierangeli SS. A re-appraisal of the normal cut-off assignment for anticardiolipin IgM tests. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2210-4.
25. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050-7.
26. Tsapanos V, Kanellopoulos N, Cardamakis E et al. Anticardiolipin antibodies levels in healthy pregnant and non-pregnant woman. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263: 111-5.
27. Kovacs L, Szabo J, Molnar K, Kovacs A, Pokorny G. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and other immunologic abnormalities in patients with habitual abortion. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 264-70.
28. Carp HJ, Meroni PL, Shoenfeld Y. Autoantibodies as predictors of pregnancy complications. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 3: iii6-8.
29. Bizzaro N, Tonutti E, Villalta D, Tampona M, Tozzoli R. Prevalence and clinical correlation of anti-phospholipid-binding protein antibodies in anticardiolipin-negative patients with systemic lupus erythematosus and women with unexplained recurrent miscarriages. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 61-8.

*Correspondencia:*

**Dr. Héctor A Baptista González**

Hematología Perinatal. 1<sup>er</sup> piso, Torre de Investigación. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales Núm. 800, Lomas Virreyes. 11000 México, D. F.  
Correo electrónico: baptista@infosel.net.mx.  
Teléfono y fax. 55 20 99 00 Ext. 287.