

Células L. E. y Prueba de Látex en Embarazadas

Doctor Oscar Agüero *

Con la Colaboración Técnica de Carmen López

La etiología del aborto espontáneo, ya sea accidental o habitual, continúa siendo una incógnita a pesar de las numerosas investigaciones dedicadas a esclarecer el problema. El hecho de que hoy se invoquen las anomalías cromosómicas y los trastornos de implantación o de formación y desarrollo del embrión mismo y de sus anexos, aun cuando indica cierta penetración y mejor comprensión de la situación al eliminar una gran cantidad de causas antiguamente aceptadas, no contribuye mucho al conocimiento final ya que plantea el interrogante de por qué se produjo la aberración genética o la anomalía o malformación embrionaria o placentaria. Además, hay quien duda que estas últimas alteraciones sean la causa del aborto interpretándolas más bien como una consecuencia de la muerte del huevo (1). Por otra parte, en los trabajos publicados hasta ahora se aprecian marcadas diferencias en las frecuencias de alteraciones cromosómicas halladas.

Otro enfoque del problema ha sido el de asimilar tanto el aborto espontáneo, accidental, no repetido, como el habitual, al grupo de las enfermedades del colágeno, enfoque éste que tiene dos vías de acceso:

1. El comportamiento gravídico de las mujeres con lupus eritematoso (L. E.), y,

2. La analogía que algunos autores encuentran entre la histología de los huevos espontáneamente abortados y las lesiones de tejidos blandos de la artritis reumatoide.

1. En el primer aspecto, o sea, el del comportamiento gravídico de las lúpicas la literatura es algo contradictoria.

* Maternidad Concepción Palacios, Caracas, Venezuela.

Para algunos la coexistencia de embarazo y lupus eritematoso conduce a una mayor frecuencia de abortos y muertes perinatales: Donaldson (2) en 1952 presenta 5 casos, revisa la literatura hasta el momento y agrega las observaciones de práctica privada de algunos colegas quienes en 22 embarazos en 15 lúpicas obtienen 2 natimueertos, esto es un 9%; de los 5 casos personales de Donaldson no hay datos relativos al producto de la concepción. Ellis y Bereston (3) en 3 casos de L. E. y embarazo citan: 1 aborto terapéutico y 2 muertes neonatales (una en un prematuro); y de 99 embarazos en lúpicas informados por encuesta a dermatólogos cita 16 muertes perinatales en 56 lupus agudos (28%) y 6 abortos espontáneos en 13 subagudos (46%). Murray (4) da a conocer la historia obstétrica de 3 lúpicas quienes en 6 embarazos solo obtuvieron 2 niños vivos. Simson (5) encuentra un 23% de abortos. Garsenstein y col. (6) siguen la evolución de 33 embarazos en 21 enfermas con L. E., los cuales terminaron en 7 abortos (6 espontáneos y 1 terapéutico), 8 interrupciones del embarazo en su segunda mitad con solo dos sobrevividas neonatales y 17 que llegaron a término con una muerte neonatal; en total un 42% de pérdidas reproductivas. Donaldson y de Alvarez (7) hacen una extensa revisión de la literatura y analizan 191 embarazos de 134 lúpicas en las cuales observaron 36 abortos (18 espontáneos y 18 terapéuticos), 16 natimueertos y 3 muertes neonatales, esto es un total de 55 embarazos perdidos que representan un 28,7% significando los abortos un 18,4%; cuando separan sus casos en agudos y crónicos, hallan que en los primeros las pérdidas reproductivas llegan a 25%, mientras en los crónicos la cifra es de 16%. Estos autores afirman que las pérdidas fetales están en relación con la toxemia gravídica y la enfermedad renal, por medio de mecanismos vasculo-renales que producen insuficiencia placentaria. Mund y col. (8) estudian 111 embarazos en 43 lúpicas, analizando los resultados obstétricos antes y después del diagnóstico de L. E., encontrando que de 81 embarazos observados antes del diagnóstico, 11 terminaron en aborto (13,5%) mientras que de 30 gestaciones ulteriores a ese diagnóstico, 9 abortaron (30%); antes del diagnóstico no hubo natimueertos, mientras que después hubo 4 (13,5%). Cifras parecidas expone Cox (9) basado en 103 embarazos en 54 lúpicas: en 96 gestaciones previas a la enfermedad hay 14 abortos espontáneos (14,6%), 3 abortos terapéuticos y 4 criminales; en 7 embarazos post-enfermedad, 2 abortos (28,5%). Siguer y col. (10) aun cuando sólo tienen 2 abortos (1 terapéutico y 1 "sin relación con la enfermedad") entre 14 embarazos de 12 lúpicas, concluyen que la preñez es a menudo desfavorablemente influenciada por el lupus y que la frecuencia del aborto y de la prematuridad es mayor en las lúpicas que en las otras embarazadas. De manera similar van Kets y Thierry (1) al comentar un caso de L. E. y embarazo afirman que la enfermedad produce altas pérdidas fetales sobre todo por aborto y niños de bajo peso y que el pronóstico fetal no se mejora con la corticoterapia. Estés y Lanson (12) analizan 36 embarazadas con L. E. y encuentran que de 25 gestaciones ocurridas antes del diagnóstico de la enfermedad se perdieron 7 (28%), 5 por abortos (1 terapéutico) y 2 natimueertos; y que de 79 gestaciones después del diagnóstico se perdieron 28 (35%): 25 abortos (3 terapéuticos), 1 natimuerto y 2 muertes neonatales.

En el terreno opuesto están: Ricks (13) quien en 8 embarazos de 5 lúpicos obtiene 8 recién nacidos de los cuales murieron posteriormente 2 por atelectasia pulmonar; y Dzimbimski y col. (14) quienes basados en 48 embarazos en 35 lúpicos con 10,4% de abortos y 4,7% de mortalidad perinatal corregida, concluyen "...Que cuando el L. E. está bajo adecuado tratamiento no perturba el desenlace del embarazo".

2. El segundo enfoque deriva de los trabajos del grupo canadiense encabezado por Gray que, desde 1956, ha estado insistiendo sobre la similitud de los hallazgos histológicos en los huevos abortivos y en las enfermedades del colágeno: en su primera serie (15, 16) de 47 abortos espontáneos encuentra en 37 de ellos: presencia de colágeno, infiltración fibrinoide y hialinización, alteraciones que no fueron apreciadas en placentas de embarazos a términos normales o toxémicos. En una segunda serie (1) de 114 abortos espontáneos observan alteraciones del colágeno en 81 casos, o sea en el 71%. Posteriormente y analizando el problema desde otro ángulo afirma, con Tupper y Rowse (17) que la "presencia de placas de colágeno y de necrosis fibrinoide en las vellosidades placentarias en la mayoría de los casos de aborto espontáneo sugiere una analogía histológica con las lesiones de los tejidos blandos de la artritis reumatoide", por lo cual pareció lógico "examinar el suero de mujeres con abortos espontáneos buscando una sustancia aglutinante". Así, ensayan la prueba de Rose-Waaler modificada (titulación de propiedades aglutinantes del suero) y la prueba de floculación de látex en: 10 no embarazadas sanas, todas las cuales fueron negativas; en 20 embarazadas a término normales, con resultados también negativos; en 24 embarazadas en el primer trimestre, 4 presentaron títulos elevados (más de 1 x 32) de la prueba de Rose-Waaler y de ellos 2 cursaron con cuadros clínicos de amenaza de aborto, terminando uno en expulsión del huevo y del otro se desconoce la evolución (en uno de estos casos el título llegó a 1 x 100); en 40 mujeres (12 de las cuales tenían antecedentes de abortos) que tuvieron abortos espontáneos, solo 8 presentaron pruebas de Rose-Waaler y látex normales, aun cuando en uno de estos 8 casos la histología mostró la presencia de colágeno en las vellosidades; de los restantes 32 casos: 29 tenían una o ambas pruebas elevadas e histología de alteración del colágeno; 1 tenía las pruebas positivas pero con alteraciones histológicas de mola hidatidiforme; 1 igualmente positivo, pero con histología normal; y solo tenía positiva la prueba de látex. El estudio histológico de estos 40 huevos mostró, en 30, cambios de tipo colagenosis, en 5 alteraciones placentarias o huevos anembrionicos y en 5 no había alteraciones histológicas. No encuentran relación entre la altura de los títulos y la actividad histológica.

De estos estudios concluyen que un mismo factor aglutinante actúa en los abortos y en la artritis reumatoide según el siguiente hipotético mecanismo: los polisacáridos de la sustancia base de la placenta pasan a través del epitelio a la sangre materna y, actuando como un antígeno específico estimulan el sistema retículo-endotelial para producir un anticuerpo de tipo divalente. Una porción del anticuerpo es absorbido por el antígeno a su paso por el árbol vascular materno; el restante anticuerpo

libre es el que reacciona con células de ovejas sensibilizadas y cubiertas con el antígeno. En el aborto espontáneo la falta de inhibidores inespecíficos permite la aumentada producción de anticuerpos los cuales penetran la substancia base de la placenta produciendo allí una reacción antígeno-anticuerpo con formación de nuevos polisacáridos y la subsecuente proliferación del colágeno.

Luego Tuppé y Weil (18) al reafirmar estos conceptos añaden que "los procesos autoinmunes son activos en la génesis del aborto espontáneo, del parto prematuro y de mortinatalidad" y que es "la presencia de un inhibidor en tejidos y suero de las embarazadas normales lo que evita las lesiones placentarias que conducen a las mencionadas complicaciones del embarazo".

Apoyados en estos mecanismos, de ninguna manera probados ni comprobados, se han propuesto ya planes terapéuticos como el de los rumanos Badarau y col. (19) denominado "corticoterapia diferenciada", en el cual emplean cortisona o desoxicortisona según que la citología vaginal sea de tipo citolítico o inflamatoria, respectivamente. Estos esteroides son administrados por vía vaginal con la adición de estrógenos sintéticos por vía parenteral. Así tratan 36 abortadoras habituales (3 o más abortos), 22 "candidatas a aborto habitual" (2 abortos previos) y 18 "embarazos amenazados". Como resultados citan: 56 niños vivos y viables y 9 abortos (en 11 casos no se conoció el desenlace). En 4 de los huevos abortivos de abortadoras habituales encontraron "degeneración fibrinoide en fase intra y extra vellositaria".

Estas ideas no probadas, pero interesantes nos llevaron a estudiar en varios grupos de mujeres la presencia de células L. E. y la reactividad a la prueba de látex.

Material y métodos

Estudiamos 574 mujeres divididas en cuatro grupos:

1. 272 multigestas con antecedentes de abortos.
2. 102 multigestas sin antecedentes de abortos.
3. 100 primigestas.
4. 100 no embarazadas.

A todas ellas se les hizo:

- a) búsqueda de células L. E. en sangre venosa según técnica descrita por Zimmer y Hargraves (20).
- b) prueba de látex para "factores reumatoides", empleando el equipo preparado comercialmente por The Sylvana Company, de Millburn, New Jersey, E.U.A. Se utilizó sangre venosa y las determinaciones fueron hechas cualitativamente.

Tanto la búsqueda de células L. E. como la prueba de látex fueron repetidas en la misma paciente, de manera que en total se hicieron 1.005 estudios.

Datos generales y resultados

Grupo 1: 272 multigestas con antecedentes de abortos:

Gestaciones. En este grupo el número promedio de gestaciones fue de 8, con extremos entre 3 y 21.

Edad. La edad promedio fue de 29 años con extremos entre 16 y 45.

Abortos. El número de abortos promedio fue de 2,7, con extremos entre 2 y 14.

En 110 casos (40%) la embarazada podía ser clasificada como abortadora habitual por haber tenido tres o más abortos.

Edad del embarazo. Para el momento de inicio del estudio la edad del embarazo fue:

20	semanas	71	casos
21-28	"	105	"
29-40	"	93	"
40	"	2	"
?		1	caso

Resultados

1. Presencia de células L. E. 0 casos.
2. Prueba de látex positiva 42 casos = 20,2%

Grupo 2: 102 multigestas sin antecedentes de abortos.

Gestaciones. Promedio 5. Extremos: 2 a 12.

Edad. Promedio 28. Extremos 19 a 42 años.

Edad del Embarazo.

20	semanas	10	casos
21-28	"	35	"
29-40	"	54	"
40	"	1	caso
?		2	casos

Resultados

1. Presencia de células L. E. 1 caso

2. Prueba de látex positiva 11 casos = 11,1%.

El caso positivo para células L. E. se trataba de una paciente con lupus eritematoso diseminado, de 34 años de edad, con 6 embarazos anteriores normales. Dos pruebas de látex fueron negativas en ella.

Grupo 3: 100 primigestas.

Edad. Promedio 21 años. Extremos: 14 a 36.

Edad del embarazo.

20	semanas	12 casos
21-28	"	38 "
29-40	"	49 "
?		1 caso

Resultados

1. Presencia de células L. E. 0 casos
2. Prueba de látex positiva 17 casos = 17%.

Grupo 4: 100 no embarazadas.

Gestaciones: Promedio 2. Extremos: 0 a 11.

Edad. Promedio de 37 años. Extremos: 15 a 60.

Resultados

1. Presencia de células L. E. 1 caso.
2. Prueba de látex positiva 19 casos = 19%.

El caso de células L. E. presentes se trataba de una multigesta de 42 años con antecedentes de cardiopatía. También en ella el látex fue negativo.

Comentarios

Nuestros hallazgos pueden ser considerados en dos aspectos: a) en lo relativo a la presencia de células L. E. y b) en lo que se refiere a la prueba de látex.

En el primer aspecto es importante destacar la negatividad constante de la búsqueda en el total de 574 mujeres estudiadas, con excepción de los dos casos mencionados, y que por azar estaban ubicados, uno en el grupo de control y uno en el grupo de multigestas sin antecedentes de abortos. Esos dos casos representan una frecuencia de 0,3%, que contrasta marcadamente con el 3% citado por Debeyre y col. (21) entre 377 casos de poliartritis reumatoide y con las cifras dadas por Kahn (22): 83% en 53 lupus eritematosos, 6,1% en 1.208 poliartritis reumatoideas y 6,6% en 30 esclerodermias.

Si como este último autor escribe: "Las células L. E. indican una anomalía inmunológica mayor: la presencia de ciertos anticuerpos anti-nucleares probablemente autoinmunes...", no parece que tal anomalía inmunológica exista en el aborto, o si existe, no es una alteración permanente o capaz de ser demostrada entre un embarazo y otro.

En cuanto a la prueba de látex, nuestros resultados difieren considerablemente de los del grupo canadiense. Nuestra más alta positividad —20,2%— en el grupo con marcados antecedentes de abortos está muy lejos del 90% de los citados autores. El descenso a 11,1% en el grupo de multigestas sin abortos anteriores pareció establecer cierta diferencia, pero ello se vio anulado por el ascenso a 17,3% en las primigestas y a 19,4% en el grupo de control.

Sin embargo, es necesario insistir en que estas pruebas no son específicas y que, como recientemente escribe Cohen y Comerford (23) "la detección de factores reumatoides no establece la presencia de artritis reumatoide, ni su ausencia excluye este diagnóstico". Lo mismo puede decirse de otras técnicas actualmente en evaluación en las cuales se buscan además los "factores antinucleares", por técnicas de inmunofluorescencia. Willkens y col. (24) ensayan una batería de cuatro pruebas de este tipo en 130 pacientes y concluyen que "todos los procedimientos mostraron alguna reactividad en una amplia gama de enfermedades reumáticas, de modo que ninguno puede ser considerado como específicamente diagnóstico de lupus eritematoso diseminado".

Además, son ya numerosas las circunstancias patológicas conocidas que pueden dar resultados positivos en estas pruebas, como enfermedades hepáticas crónicas, ciertas virosis, lepra, sífilis, endocarditis bacteriana subaguda y operados de trasplante renal.

Será necesario esperar el desarrollo de métodos diagnósticos más específicos, más sensibles y más seguros, antes de poder afirmar categóricamente el papel que la colagenosis desempeña en la etiología del aborto espontáneo. En este mismo orden de ideas y para concluir creemos útil reproducir las expresiones recientes de Tupper y Weil (25) después de revisar sus propios conceptos inmunológicos, así como los de Bardaswill y col. (26): "En esta presentación hemos hecho énfasis desproporcionalmente grande sobre los aspectos inmunológicos del aborto habitual porque sostenemos que la hipótesis del embarazo como una relación huésped-injerto, dará nuevas vías a la investigación obstétrica y consecuentemente a nuevos conceptos etiológicos del aborto habitual".

R E S U M E N

Se presenta un estudio del comportamiento de las células L. E. y de la prueba de látex para "factores reumatoides" en 574 mujeres, agru-

padas en la siguiente forma: a) 272 multigestas con antecedentes de 2 a 14 abortos; b) 102 multigestas sin abortos anteriores; c) 100 primigestas; y d) 100 no embarazadas, que actúan como grupo de control.

Solo en 2 casos se evidencia la presencia de células L. E. una (lúpica conocida) en el grupo de multigestas sin abortos y una en el grupo de no embarazadas. La prueba de látex dio variadas cifras de positividad: 20,2% en multigestas con abortos anteriores; 11,1% en multigestas sin abortos; 17,3% en primigestas y 19% en no embarazadas.

Se concluye que con los métodos actuales de diagnóstico no es posible evaluar adecuadamente el papel que la colagenosis desempeña en la etiología del aborto espontáneo y del aborto habitual.

S U M M A R Y

A screening study of L. E. cells and Latex flocculation test for rheumatic factors was performed in 574 women. The subjects were grouped as follows:

- a) 272 women which had beared children before and with history of 2 to 14 miscarriages.
- b) 102 women which had beared children with no history of aborptions.
- c) 100 women in their first pregnancy..
- d) 100 non pregnant women as control group.

In the total number of tests, only 2 were L. E. positive. One belonged to the women with more than one pregnancy with no history of aborption, who was a know lupic patient. The other was a member of the non pregnant group.

The Latex flocculation test was positive in 20% of the members of group (a); in 11,1% of the members of group (b); in 17,3% of the members of froup (c) and in 19% of the non pregnant women.

The conclusion is that with the test described, it is not possible to evaluate the role of collagen diseases in the aetiology of spontaneous and habitual aborption.

R E F E R E N C I A S

1. Gray J. D.: *Am. J. Obst. Gynec.* 74: 111, 1957.
2. Donaldson L. B.: *West. J. Surg Obst. Gynec.* 60: 579, 1952.
3. Ellis F., Bereston E.: *Arch. Dermat. Syph.* 65: 170, 1952.
4. Murray F.: *J. Obst. Gynec. Brit. Emp.* 65: 401, 1958.
5. Simson M.: *Med. News* 7: julio 7, 1961.
6. Garsenstein M., Pollak V., Kank R.: *New England J. Med.* 267: 165, 1962.
7. Donaldson J., de Alvarez R.: *Am. J. Obst. Gynec.* 83: 1461, 1962.
8. Mund A., Simson N., Rothfield N.: *JAMA* 183: 917, 1963.
9. Cox J.: *Obst. Gynec.* 26: 511, 1965.
10. Siguier F.: *Sem. des Hosp.* 41: 1069, 1965.
11. van Kets, H. Thiery M.: *Bull. Soc. Royal Belge Gyn. Obs.* 77: 469, 1967.
12. Estes D., Larson D.: *Clin Obst. Gynec.* 8: 307, 1965.
13. Ricks P.: *Obst. & Gynec.* 20: 36, 1962.
14. Dzinbinski, E. Winkermann R., Wilson R.: *Am. J. Obst. Gynec.* 84: 1873, 1962.
15. Gray J.: *Am. J. Obst. Gynec.* 72, 615, 1956.
16. Tupper C., Moya F., Stewart L., Weil R., Gray R., Gary J.: *Am. Obst. Gynec.* 73: 313, 1957.
17. Gray J., Tupper C., Rowse J.: *Am. J. Obst. Gynec.* 75: 43, 1958.
18. Tupper C., Weil R.: The problem of habitual abortion. En: J. Meigs, S. Sturgis: *Progress in Gynecology*. Vol. IV p. 241. Grune & Stratton. Nueva York, 745, 1964.
19. Badarau L., David O., Macovci Naco A., Iomita N.; *Rev. Franc. Gynec.* 59: 745, 1964.
20. Zimmer L., Hargraves H.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 27: 242, 1952.
21. Debeyre N., Kahn M., Rickewaert A. de Seze S.: *Presse Med.* 74: 909, 1966.
22. Kahn M.: *Presse Med.* 74: 909, 1966.
23. Cohen A. Comerford F.: *Med. Clin. North Amer.* 52: 539, 1963.
24. Willkens R., Decker J., Wistke K.: *Med. Clin. North Amer.* 52: 559, 1968.
25. Tupper C., Weil R.: The etiology of habitual abortion. En: S. Behrman R., Kistner. *Progress in Infertility*. Pg 751. Little, Brown & Co., Boston, 1968.
26. Bardawil W., Mitchell G., McKeogh R., Marchant D.: *Am. J. Obst. Gynec.* 84: 1283, 1962.