

# ALTERACION DE ALGUNAS PRUEBAS DE LA COAGULACION SANGUINEA EN PACIENTES PREECLAMPTICAS

Dr. FERNANDO ATMETLLA (\*)  
 Dra. MARIA DE LOS ANGELES ALVARADO (\*)  
 Dra. CARMEN L. GUERRERO (\*\*)  
 Dr. FRANCISCO RODRIGUEZ VARELA (\*\*\*)

## RESUMEN

*Se realizó un esquema de coagulación sencillo y práctico para demostrar que existen diferencias significativas en el mecanismo hemostático de las pacientes preeclámpticas con relación al de las embarazadas normales. Las pruebas más útiles para demostrar lo anterior fueron los  $PDF_s$ , el conteo de plaquetas, los  $PDF_o$  y el fibrinógeno. Se recomienda realizar las cuatro pruebas mencionadas anteriormente ya que ninguna de ellas resultó alterada en todos los casos. Se encontró una buena correlación entre la información clínica y los resultados de las pruebas de coagulación sobre todo en los casos severos de la enfermedad.*

## SUMMARY

*A simple and practical coagulation profile was realized to demonstrate significant differences in the hemostatic mechanism of preeclamptic patients in relation to that of normal pregnant women. The most useful test to demonstrate it were the  $PDF_s$ , platelet count, the  $PDF_o$  and fibrinogen. It is recommendable to realize the four tests mentioned above because none of them was altered in all cases.*

*A good correlation was found between clinical information and coagulation tests results mainly in those cases of severe illness.*

## INTRODUCCION

Hace varios años, Mc Kay demostró que después de la muerte por eclampsia es frecuente encontrar necrosis hemorrágica y formación de trombos en el hígado, así como trombosis y hemorragia en el cerebro, en el corazón y en las suprarrenales (13). Los estudios de microscopía electrónica y las técnicas inmunológicas efectuadas en biopsia renal de enfermos con preeclampsia, han revelado la existencia de un material amorfo, inmunológicamente idéntico a la fibrina, dentro de las células de los glomérulos (5).

Estudios recientes sobre el sistema hemostático en enfermos con eclampsia y preeclampsia, han aportado pruebas convincentes para apoyar la idea de que la coagulación intravascular es un hecho importante de este proceso patológico (5, 6, 12, 14, 18). Sin embargo, otros autores no han logrado demostrar lo anterior (15, 20), por lo que cabe preguntarse si la coagulación intravascular no será simplemente una manifestación tardía, que se presenta en algunos casos de preeclampsia severa, o si en realidad es un hallazgo altamente característico de la enfermedad, relacionado con el desenlace clínico, sobre todo del último trimestre del embarazo.

El objetivo del presente trabajo es el de realizar un esquema de coagulación sencillo y práctico, en pacientes preeclámpticas y en embarazadas normales, con el fin de demostrar si existen diferencias significativas en su mecanismo hemostático y cuáles de las pruebas llevadas a cabo son las de mayor utilidad en el diagnóstico y progreso de la enfermedad.

\* Profesor Cátedra de Hematología, Departamento Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, U.C.R., y Sección de Hematología, H.S.J.D.

\*\* Sección de Medicina, Servicio de Nefrología, H.C.G.

\*\*\* Director Cátedra de Obstetricia, H.S.J.D., U.C.R. Apoyado por Subvención de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, Proyecto No. 02-07-05-82.

## MATERIAL Y METODOS

### a— Clasificación de las pacientes:

Las pacientes se dividieron en dos grupos: 1— preeclámpticas y 2— embarazadas normales. Para esto se siguieron los criterios sobre hipertensión y albuminuria utilizados por Howie y colaboradores (10) y por Mc Killop y colaboradores (14).

El grupo 1, lo formaron 41 mujeres preeclámpticas de edades comprendidas entre 19 y 41 años ( $\bar{x} = 28$ ), atendidas en la consulta de obstetricia del Hospital San Juan de Dios por presentar síntomas que se iniciaron después de las 26 semanas de embarazo, existiendo únicamente dos que los presentaron entre las semanas 21 y 23. Ninguna tenía antecedentes de hipertensión ni albuminuria importante. Dichas pacientes, a igual que las del grupo 2, se continuaron controlando en la consulta de obstetricia cada mes, o con mayor frecuencia, en los casos que lo ameritaban. Las pruebas de coagulación se realizaron al final del tercer trimestre ( $\bar{x}$  35 semanas).

El grupo 2, lo formaron 31 embarazadas normales, de edades semejantes a las anteriores ( $\bar{x} = 26$ ), con períodos gestacionales comprendidos entre las semanas 26 y 41, períodos semejantes a los presentados por las preeclámpticas. En ningún momento del embarazo mostraron proteinurias de más de 260 mg. en 24 horas y su presión sanguínea nunca fue mayor de 130/90 mm de Hg. Las pruebas de coagulación se realizaron, a igual que en el grupo anterior, al final del tercer trimestre ( $\bar{x}$  34.8 semanas).

En el estudio clínico de ambos grupos se siguió el siguiente esquema de recolección de datos:

- 1.— En el tercer trimestre de embarazo: se determinó la presión arterial, la aparición de edema, la presencia de proteinuria y la edad del período gestacional.
- 2.— En el momento del parto: se determinó la presión arterial, la magnitud del sangrado, la existencia de compromiso neurológico y la presencia o no de complicaciones.
- 3.— Relacionados con el feto: su peso, su desarrollo, y la presencia o no de complicaciones.

Por medio de estos datos, se logró demostrar además, que algunas de las pacientes del grupo 1, evolucionaron a una preeclampsia severa, mientras que otras la presentaron en una forma leve.

### b— Metodología:

Con respecto a las pruebas de laboratorio, se escogieron las siguientes, por haberse obtenido previamente con ellas resultados muy satisfactorios en el síndrome de coagulación intravascular diseminada (1); el tiempo de protrombina (TP) (17); el tiempo de tromboplastina parcial (TTP) (16); la cuantificación de fibrinógeno (19); el conteo de plaque-

tas (21); los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina en el suero (PDF<sub>S</sub>) (9); y los productos de degradación de fibrinógeno/fibrina en la orina (PDF<sub>O</sub>) (9). El análisis estadístico se realizó utilizando la T de Student (8).

## RESULTADOS

El cuadro 1 muestra los resultados obtenidos en cada una de las determinaciones realizadas. Se observa que los valores de PDF<sub>S</sub>, plaquetas, fibrinógeno y PDF<sub>O</sub> de las mujeres preeclámpticas presentan diferencias estadísticamente significativas con relación a los obtenidos con las embarazadas normales ( $p < 0.05-0.001$ ). Esto no sucedió con las determinaciones del TP y TTP, ( $p > 0.05$ ).

Los valores de PDF<sub>S</sub> en las mujeres preeclámpticas fueron superiores a los valores encontrados en las embarazadas normales. Si tomamos como valor superior normal de PDF<sub>S</sub> 10  $\mu$  g/ml (2), se obtuvo que 29 de las primeras presentaron niveles superiores a ese valor y únicamente 6 de las embarazadas normales presentaron valores ligeramente altos (18–23  $\mu$  g/ml). Sin embargo, de estas 29 preeclámpticas, 11 presentaron niveles de PDF<sub>S</sub> entre 18–23  $\mu$  g/ml, o sea ligeramente altos. Las pacientes del grupo 1, presentaron valores de plaquetas más bajos que las del grupo 2. Si consideramos como límite inferior normal para el método utilizado 200.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$  (1), 21 pacientes preeclámpticas presentaron valores inferiores a esa cifra y 6 de estas entre 90.000 y 150.000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ .

En el grupo 2 únicamente 1 paciente presentó un valor inferior a 200.000/ $\text{mm}^3$  (180.000/ $\text{mm}^3$ ).

Los valores del fibrinógeno plasmático fueron más altos en las pacientes preeclámpticas en relación a las embarazadas normales. También se observó que únicamente 9 de las primeras, presentaron concentraciones inferiores a 300 mg/dl, mientras en 15 de las normales, su valor osciló entre los 200–300 mg/dl.

Los valores de PDF<sub>O</sub> obtenidos en las preeclámpticas son mayores que en las embarazadas normales. Ninguna paciente presentó infección urinaria importante en el momento de realizar la determinación, lo cual se corroboró mediante un análisis general de la orina y su sedimento. No se encontró diferencia entre los resultados del análisis de la primera orina eliminada por las pacientes y los obtenidos con la muestra recolectada en 24 horas ( $p > 0.05$ ).

Desde el punto de vista clínico, 30 de las embarazadas normales presentaron partos normales, sin complicaciones en el tercer trimestre del embarazo, en el momento del parto o con relación al feto. A 13 de ellas, se les practicó cesárea por desproporción cefalopélvica. Solo una paciente presentó a las 38 semanas de gestación, un óbito fetal en parto conducido. El peso promedió de los recién nacidos fue de 3246 g  $\pm$  385 y el tamaño 48.65 cm  $\pm$  2.2.

Una paciente presentó parto prematuro de 34 semanas, mientras que en las restantes el período gestacional osciló entre 37 y 41 semanas ( $\bar{x} = 39.2$  semanas), 13 de estas pacientes eran primigestas.

**CUADRO N° 1**  
**RESULTADOS OBTENIDOS EN 41 PACIENTES PREECLAMPTICAS**  
**Y 31 EMBARAZADAS NORMALES**

	Preeclampsia*	Embarazo Normal*	t	p
- PDF ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	30.25 $\pm$ 34.9	6.77 $\pm$ 7.9	4.12	<0.001
- Plaquetas ( $\text{mm}^3$ )	238.000 $\pm$ 81.000	238.000 $\pm$ 75.000	2.46	<0.05
- Fibrinógeno (mg/dl)	350 $\pm$ 58	320 $\pm$ 48	2.38	<0.05
- PDF <sub>o</sub> 1 <sup>era.</sup> muestra ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	36.4 $\pm$ 33.8	11.6 $\pm$ 9.6	4.05	<0.001
24 horas	46.5 $\pm$ 42.3	19 $\pm$ 23	2.81	<0.01
- TTP (Seg)	30.38 $\pm$ 4.6	30.66 $\pm$ 3.4	0.34	>0.05
- TP (Seg)	11.53 $\pm$ 0.74	11.42 $\pm$ 0.12	0.34	>0.05

\* = Promedio  $\pm$  1 Desviación estándar.

PDF<sub>s</sub> = Productos de Degradación del Fibrinógeno/fibrina en suero.

PDF<sub>o</sub> = Productos de Degradación del Fibrinógeno/fibrina en orina.

Con relación a las preeclámpticas, 16 presentaron complicaciones. Así, hubo 7 óbitos fetales, 3 pacientes con inminencia de eclampsia, 5 cesáreas, (tres a pretérmino), debido a la severidad de la preeclampsia y un aborto incompleto. Todos estos casos, considerados por su evolución clínica como preeclampsias severas, presentaron las alteraciones más evidentes en las pruebas de coagulación, considerando estos resultados en forma global con relación a los obtenidos con el resto de las preeclámpticas.

Sin embargo, ninguna de las pruebas consideradas en forma individual estaba alterada en todos los casos; las alteraciones más frecuentes se presentaron en los PDF<sub>s</sub>, en los PDF<sub>o</sub> y en el recuento de las plaquetas.

Es importante anotar que seis pacientes con preeclampsias leves, que no presentaban ningún trastorno clínico en el parto ni complicación fetal, tenían alteraciones importantes de las tres pruebas mencionadas anteriormente.

El peso promedio de los recién nacidos de este grupo fue de 2396 g  $\pm$  612 y la talla 43.4 cm  $\pm$  6.6; 18 de estas pacientes fueron primigestas.

## DISCUSION Y COMENTARIOS

La preeclampsia ha sido considerada como un ejemplo clásico de coagulación intravascular crónica (11), inducida por un estímulo pequeño que ocurre repetidamente. Inicialmente hay una ligera disminución de fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Esta es seguida de un incremento que supera los valores normales. Al producirse un segundo estímulo, ocurre entonces otra pequeña disminución, pero debido a que el estímulo es limitado, la concentración de los factores de la coagulación no alcanza cifras menores a

las normales. Este proceso se repite y, aunque se observa una fluctuación de los factores, éstos se mantienen ligeramente elevados. El grado de elevación depende de su vida media y de su velocidad de síntesis; por eso algunos factores se encuentran en concentraciones más altas que otros. Las plaquetas en este proceso crónico, tienden a mantenerse ligeramente por debajo del valor normal, o en los límites inferiores normales. Esto se debe probablemente, al hecho de que pequeñas cantidades de trombina promueven la agregación de gran número de plaquetas, las cuales son reemplazadas más lentamente que cualquiera de los factores de la coagulación. Los niveles de productos de degradación de fibrinógeno-fibrina (PDF), están ligeramente elevados y pueden permanecer así durante todo el proceso o alcanzar valores normales, dependiendo de la severidad y frecuencia de los estímulos repetidos que desencadena al síndrome.

Existen reportes de que los PDF<sub>s</sub> son más altos en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas (6,14). Los hallazgos reportados en este trabajo demuestran que los valores de mujeres preeclámpticas son significativamente más altos ( $p > 0.001$ ) que los valores obtenidos en las mujeres embarazadas normales. Solo 12 de las mujeres preeclámpticas presentaron en el momento del estudio valores de PDF<sub>s</sub> considerados como normales para una embarazada normal, lo cual significa que en el momento de realizar la determinación de PDF<sub>s</sub> la paciente no había sufrido estímulos con la suficiente frecuencia o severidad como para alcanzar niveles altos de PDF<sub>s</sub>, situación que sí sucedió en el resto de las preeclámpticas.

Con respecto al conteo de plaquetas, Beecham y colaboradores (3), consideran que, aunque no siempre se encuentra bajo, es el dato aislado más importante para sospechar

que una eclampsia o una preeclampsia, está asociada a coagulación intravascular. En el presente trabajo se encontró una constante disminución de estas células en los casos considerados clínicamente como severos, hallazgo que ha sido reportado por otros investigadores (3, 7, 18). La cifra más baja fue de 90.000 por  $\text{mm}^3$ , en una paciente que tenía además,  $\text{PDF}_s$  de 160  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , fibrinógeno de 380  $\text{mg}/\text{dl}$  y  $\text{PDF}_o$  de 40  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Imrie y Raper (11), encontraron cifras de plaquetas de 73.000/ $\text{mm}^3$  en un caso de coagulación intravascular que precedió a una preeclampsia severa. Sin embargo, lo frecuente es observar valores de plaquetas ligeramente inferiores a lo normal o en los límites inferiores normales.

A pesar de que los depósitos de fibrina han sido ampliamente estudiados en la toxemia (3), la importancia clínica de los  $\text{PDF}_o$  no es todavía clara (4), aunque sí sugieren, si está aumentada su determinación, que se ha depositado fibrina en el riñón o en el tracto urinario (19).

Con el presente trabajo se ha podido demostrar que existen diferencias significativas en el mecanismo hemostático de las preeclámpticas con relación al de las embarazadas normales, tal y como se observa en los resultados del estudio estadístico presentados en el cuadro 1.

De las pruebas de coagulación realizadas, se desprende que las más útiles para demostrar esta alteración son, en orden decreciente de importancia, las siguientes:  $\text{PDF}_s$ , conteo de plaquetas,  $\text{PDF}_o$  y fibrinógeno.

Ninguna de las pruebas estaba alterada en todos los casos, por lo que se recomienda realizar las cuatro mencionadas anteriormente, con el fin de interpretarlas como un todo en unión de los datos clínicos, para luego deducir el grado de severidad del trastorno.

Existe una buena correlación entre la información clínica y los resultados de las pruebas de coagulación recomendadas. Así, las pacientes con las pruebas más alteradas presentaron, con mayor frecuencia, inminencia de eclampsia, muerte fetal o necesitaron una pronta inducción del parto.

Estas pruebas con resultados alterados tienen además valor como indicadoras de las pacientes con embarazo de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFIA

- Atmetlla, F., Alvarado, M. de los A., Guerrero, C.L. Coagulación intravascular diseminada. Análisis de laboratorio Rev. Cost. Cien. Med. Dic. 1980; 1 (2):119-128.
- Atmetlla, F., Alvarado, M., Guerrero, C.L. y Artavia, A. Estudio comparativo de 2 métodos para la determinación de productos de degradación de Fibrinógeno/Fibrina "PDF" en suero. Acta Med. Cost. 1979; 22 (1):97-103.
- Beecham, J.B., Watson, W.J., Clapp, J.F. Eclampsia, preeclampsia and disseminated intravascular coagulation. Obs and Gynec. 1974;43 (2):576-585.
- Bendel, M., Oetliker, O., Montandon, A., Beck, E.A. Diagnostic value of measuring Fibrin/fibrinogen degradation products in urine. Schweiz. Med. Wschr., 1975, 105 (33):1040-1047.
- Bonnar, J. Coagulación y Fibrinolisis de la sangre en obstetricia. Cap. 14 En: Clínica Hematológica. Coagulación de la sangre y fibrinolisis en la práctica clínica. 1973, Vol 1 (1) 219-239, Salvat Editores.
- Bonnar, J. Acute and chronic coagulation problems in pregnancy. Cap. 14 En: Recent Advances in Blood Coagulation 1977. 366 p. L. Poller, Churchill Livington, Editors.
- Bonnar, J., Redman, C.W. and Denson, K.W. The role of coagulation and fibrinolysis in preeclampsia. En: Hypertension in Pregnancy. p. 85-93. A Wiley Medical Publication. John Wiley and Sons, New York -London- Sydney-Toronto 1976. XIII + 443 pp.
- Caballero, W. Introducción a la estadística. Editorial IICA, San José, Costa Rica, 1era. Ed., 1975; XV + 289 p.
- Ellman, L., Carbalho, A., Colman, R.W. The Thrombo-Wellco-Test as a screening test for disseminated intravascular coagulation New. Eng. J. Med. 1973; 288 (12):633-634.
- Howie, P.W., Begg, C.B., Purdie, D.W., Prentice, C.R.M. Use of coagulation tests to predict the clinical progress of preeclampsia. Lancet, 1976:323-325.
- Mc Kay, D.G. Blood Coagulation and Toxemia of Pregnancy. p. 963-995. En: Glomerulonephritis. Morfology, Natural History and Treatment 1973, John Wiley and Sons. New York. 1238 pp.
- Mc Kay, D.G. and Corey, A.E. Cryofibrinogenemia in toxemia of pregnancy. Obst. and Gynec. 1964; 23 (4):508-512.
- Mc Kay, D.G., Merrill, S.J., Weiner, A.E., Hertig, A.T. y Reid, D.E. The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis, and other acute fatal complications of pregnancy, and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomenon. Am. J. Obst. and Gynec. 1953; 66 (3):507-539.
- Mc Killop, C., Forbes, C.D., Howie, P.W., Prentice, C.R.M. Soluble fibrinogen/fibrin complexes in pre-eclampsia. Lancet, 1976; 56-58.
- Naish, P., Clark, A.D., Winston, R.M.L. and Peters, D.K. Serum and urine fibrinogen derivatives in normal pregnancy and preeclampsia. Obst. and Gynec., 1973; 42 (6):861-867.
- Proctor, R.R., and Rapaport, S.I. The parcial thromboplastin time with kaolin. Am. J. Clin. Path. 1961; 36:212-219.
- Quick A.J., Hussey, C.V., Interpretation of the one stage method for determining prothrombin time. N. Eng. J. Med. 1953; 248:624-628.
- Roberts, J.M. and May, W.J. Consumptive coagulopathy in severe preeclampsia. Obst. and Gynec., 1976;84 (2):163-166.
- Ruiz-Reyes, G., Jiménez, T. Técnica rápida de microprecipitación en tubo capilar para determinación de fibrinógeno. Rev. Méd. de Lab. Clin. 1965; XVII (6):3-7.
- Sher, G., Davey, D.A., Ogilvie, M., and Jacobs, P. Pregnancy, pre-eclampsia and disseminated intravascular coagulation Obst. Gynec. Surv., 1976; 31 (2):122-123.
- Wintrobe, M.M. Enumeration of blood platelets, Direct method of Rees Ecker. In: Clinical Hematology, Lea and Febinger, Philadelphia, 6a. Ed. 1968; p. 303.