

Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia

Dr. Enrique Gómez Bravo-Topete,* Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño,* Acad. Dr. Manuel Díaz de León-Ponce,* Dr. Fernando Ávila-Esquível,* Est. Carlos Gabriel Briones-Vega*

Resumen

Introducción: la preeclampsia-eclampsia tiene un sustrato fisiopatológico común que es la lesión del endotelio vascular, condicionante del desarrollo de microangiopatía trombótica-hemolítica, que propicia la alteración de órganos blanco, el frotis de sangre periférica es un estudio sencillo que apoya el diagnóstico y pronóstico de esta entidad.

Objetivo: hacer una correlación clínico-patológico entre pacientes con preeclampsia-eclampsia, los hallazgos morfológicos del frotis de sangre periférica y el desarrollo de alteración orgánica.

Material y pacientes: se diseñó un estudio piloto prospectivo, transversal y comparativo de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital con diagnóstico de preeclampsia-eclampsia durante un periodo comprendido de junio de 1999 a febrero del 2000, y fueron manejadas de acuerdo con el protocolo del propio hospital que incluyó la realización de un frotis de sangre periférica a su ingreso. El método consistió en hacer una revisión de los expedientes consignando las disfunciones documentadas de acuerdo con el criterio internacional y dividimos la población en dos grupos: grupo A = pacientes con frotis negativo y grupo B = pacientes con frotis positivo, se calculó razón de momios y se comparó cada grupo en cuanto a las principales variables valoradas mediante la prueba paramétrica t de Student y los resultados los expresamos en media, desviación estándar y porcentajes.

Resultados: incluimos 77 pacientes: nueve (12%) con frotis negativo identificando una alteración orgánica (grupo A), 78 pacientes (88%) con frotis positivo documentando 56 disfunciones orgánicas (grupo B). La razón de momios de 34, destacando diferencias significativas en variables hematológicas y renales principalmente.

Se concluye que de acuerdo con la medida de riesgo calculada, se estima que la probabilidad de que una paciente con preeclampsia-eclampsia desarrolle alteración orgánica, es 34 veces mayor cuando se asocia a un frotis de sangre periférica positivo, por lo que proponemos que esta prueba se realice a todas las pacientes con esta patología como una prueba predictiva de alteración orgánica que además resulta ser barata y fácil de hacer.

Palabras clave: frotis, alteración orgánica, preeclampsia-eclampsia.

Summary

Introduction: The spectrum of preeclampsia-eclampsia has a common physiopathological substract, that is lesion of the endothelium. The consequence of this damage develops a thrombotic-hemolytic microangiopathy, encouraging specific organ alteration. Peripheral blood frotis its a simple study to support our diagnosis and the prognosis of this entity.

Objective: The establishment of a clinic-pathologic relation ship among patients with preeclampsia-eclampsia. Relation morphological changes in the blood frotis and organic alteration.

Material and patients: We designed a prospective, transversal study comparing the patients in the Intensive Care Unit (ICU) with preeclampsia-eclampsia between June 1999 and February 2000. This patients were treated according to the hospital's protocol including blood frotis when they arrived. Our method consisted of the review of files, dividing our population in two groups: Group A: patients with negative frotis, and a Group B: patients with positive frotis. We calculate and compared both groups using Student t test.

Results: We included 77 patients, nine (12%) with negative frotis identifying a Group A organic alteration and sixty-eight patients (88%) with positive frotis documented 56 in Group organic alteration. Odds ratio (OR) is 34, with significant differences in hematological and renal variables. We calculated that the possibility of a patient with preeclampsia-eclampsia is 34 times higher associated when with positive frotis. For this reason, we propose this test as routine for diagnosis and prognosis for preeclampsia-eclampsia with a simple, affordables test.

Keywords: Frotis, Organic alteration, Preeclampsia-eclampsia.

* Unidad de Investigación en Preeclampsia-Eclampsia. Hospital de Ginecología y Obstetricia DIF.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Enrique Gómez Bravo-Topete. Paseo Tollocan y Puerto de Palos, Centro. Toluca, Estado de México Tel 01-72 (lada) 17-91-25.

Recibido para publicación: 20-06-2000.

Aceptado para publicación: 07-07-2000.

Introducción

Dentro del espectro de la preeclampsia-eclampsia y con un análisis reduccionista, se identifican varias posibilidades etiológicas como son; genética, inmunológica, bioquímica, hemodinámica, hemorreológica, hematológica e histopatológica, todas con un soporte bibliográfico extenso y multidisciplinario⁽¹⁻⁷⁾. El propósito de la presente comunicación es destacar la relación entre la lesión del endotelio vascular y el desarrollo de microangiopatía, hemólisis y disturbios hemodinámicos y hemorreológicos que condicionan alteración multiorgánica de magnitud variable sobre órganos blanco^(8,9).

Las células endoteliales mediante los efectos bioquímicos de sus mediadores celulares (a través de la síntesis de prostaciclina, óxido nítrico, activador de plasminógeno tisular, proteoglicanos de heparina, factor inhibidor tisular de oxidación grasa y trombomodulina), aseguran y mantienen una adecuada perfusión tisular, de vital importancia durante el embarazo, ya que en condiciones fisiológicas se incrementa la coagulación y de manera compensatoria la fibrinólisis secundaria manteniendo un equilibrio hemostático. Esta hipercoagulabilidad-fibrinólisis compensada, se altera consecuentemente al daño microangiopático-hemolítico en pacientes con preeclampsia-eclampsia y se puede identificar por la aparición de complejos trombinantitrombina, incremento en el fragmento 1 + 2 de protrombina, la presencia del dímero D o monómeros de fibrina que traducen actividad trombótico-fibrinolítica respectivamente, compatibles con coagulación intravascular diseminada^(10,12), la microangiopatía-hemolítica se puede documentar mediante el frotis de sangre periférica que demuestra agregación plaquetaria y alteración morfológica de los eritrocitos (esquistocitos y equinocitos), teniendo como mecanismo patogénico común, tener su origen de manera extracorpúscular la que implica la ruptura de estas células como resultado de su paso a través de las arteriolas

anormales. Puesto que el depósito de plaquetas y de fibrina es la causa más frecuente de la lesión endotelial microvascular, a este tipo de anemia se le ha llamado también “anemia hemolítica trombótica microangiopática”, como se describió por primera vez en 1952 al grupo de alteraciones clínicas caracterizadas por fragmentación de los eritrocitos dentro de la microcirculación conduciendo a hemólisis. Treinta años después en México, la Dra. Espinosa y cols, describen una serie de 79 casos de mujeres con toxemia que desarrollan microangiopatía trombótica y anemia hemolítica, seis meses antes que el Dr. Weinstein en Tucson Arizona describiera el mismo cuadro bajo el término novedoso de síndrome de HELLP⁽¹³⁻¹⁶⁾. Actualmente es universalmente aceptado que la preeclampsia-eclampsia es una entidad que en forma secundaria origina microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular, y este puede ser el detonador principal de la coagulación intravascular diseminada como síndrome intermedio de la vía común que conduce hacia la disfunción multiorgánica. El frotis de sangre periférica teñido con un colorante ácido-básico (Wright) permite identificar a través del microscopio convencional la morfología de los eritrocitos espiculados o células de Burr (esquistocitos), los eritrocitos fragmentados (equinocitos), así como la morfología y distribución de las plaquetas, que como en estos casos se encuentran adheridas (agregadas o aglutinadas) en forma anormal^(17,18).

Objetivo

Hacer una correlación clínico-patológica entre alteración orgánica y los hallazgos morfológicos en el frotis de sangre periférica de pacientes con preeclampsia-eclampsia.

Pacientes y método

Pacientes: se trata de un estudio piloto prospectivo, transversal y comparativo de pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Ginecología y Obstetricia del DIF, Toluca Estado de México, en un periodo que comprendió de junio de 1999 a febrero del 2000, que ingresaron con diagnóstico de preeclampsia-eclampsia y fueron manejadas de acuerdo al protocolo del propio hospital que incluye: la realización de frotis de sangre periférica teñido con colorante de Wright y examinado al microscopio con aumento 100 x en busca de esquistocitos (eritrocitos espiculados), equinocitos (eritrocitos fragmentados), y/o agregación plaquetaria.

El método: consistió en hacer una revisión de expedientes clínicos obteniendo variables clínicas y de laboratorio, agrupándolos por alteraciones orgánicas de acuerdo al criterio internacional vigente, (Cuadro I). Dividimos la población estudiada en dos grupos, grupo A: pacientes con frotis de sangre negativo y grupo B: pacientes con frotis de sangre positivo. Como medida de riesgo calculamos OR razón de momios e hicimos una correlación comparando las variables clínicas y

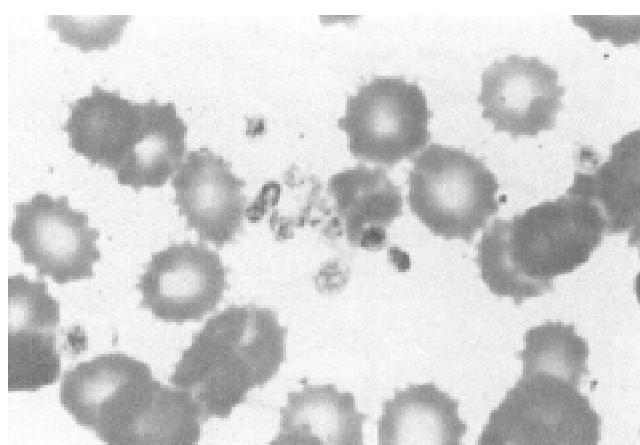


Figura 1. Microfotografía 100 x teñida con colorante de Wright que muestra esquistocitos y aglutinación plaquetaria.

de laboratorio, los resultados se expresaron utilizando media, desviación estándar y porcentajes. Cada grupo se comparó buscando diferencia significativa mediante la "t" de Student.

Resultados

De acuerdo con los resultados del examen del frotis de sangre periférica, se dividió la serie de casos de 77 pacientes en dos grupos;

Grupo A: con nueve pacientes (12%) con frotis de sangre periférica negativo, dentro de este grupo se documentó alteración orgánica.

Grupo B: sesenta y ocho pacientes (88%) con frotis de sangre periférica positivo, en este grupo, cincuenta y seis alteraciones orgánicas (Cuadro II).

Se sometieron estos resultados mediante la tabla tetracólica para calcular la razón de momios OR, se encontró que la probabilidad de desarrollar una alteración orgánica es 34 veces mayor cuando la paciente con preeclampsia-eclampsia tiene el frotis de sangre periférico positivo (Cuadro III).

Cuadro I. Criterios diagnósticos.

Insuficiencia del sistema nervioso central (SNC):
Escala de Glasgow menor de 10 (en ausencia de sedación).

Insuficiencia respiratoria:

Dependencia de ventilación mecánica.

Insuficiencia cardiovascular:

Infusión de fármacos vasoactivos: requeridos por hipotensión o gasto cardíaco (excluyendo dopamina a dosis dopa).

Insuficiencia hepática:

Concentración de bilirrubina sérica mayor a 1.4 mg/dL, amiotransferasas mayor a 40 U/L.

Insuficiencia renal:

Concentración de creatinina sérica mayor a 2.3 mg/dL, gasto urinario menor a 30 mL/h en ausencia de hipovolemia.

Insuficiencia hematológica:

Cuenta de plaquetas menor de 80,000/mm³, leucocitos menor a 3,500/mm³.

Insuficiencia gastrointestinal:

Hemorragia gastrointestinal macroscópica, íleo paralítico.

Cuadro II. Alteraciones orgánicas.

Criterios diagnóstico	A (09/77 = 12%)	B (68/77 = 88%)
Insuficiencia del sistema nervioso central: Escala de Glasgow <10		
Insuficiencia respiratoria: Dependencia de ventilación mecánica		3
Insuficiencia cardiovascular: Infusión de fármacos vasoactivos		3
Insuficiencia hepática: Concentración de bilirrubina sérica Mayor a 1.4 mg/dL		9
Aminotransferasas mayor a 40 U/L	1	11
Insuficiencia renal: Creatinina sérica mayor a 2.3 mg/dL		6
Gasto urinario < 30 mL/h		10
Insuficiencia hematológica: Cuenta de plaquetas menor a 80,000 mm ³	0	13
Leucocitos menor a 3,500/mm ³	0	0
Insuficiencia gastrointestinal: Hemorragia gastrointestinal		1
Macroscópica		0
Íleo paralítico		
Totales (número de alteraciones).	1	56

Fuente: Análisis de 77 expedientes de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en el Hospital de Gineco-Obstetricia DIFEM de junio de 1999 a febrero de 2000.

Finalmente se comparó a cada grupo mediante la prueba *t* de Student, demostrando algunas diferencias significativas en variables hematológicas, renales y perinatales, (Cuadro IV).

Cuadro III. Cálculo de OR razón de momios (medida de riesgo).

Frotis	Sí alteración	No alteración	No. casos
Positivo	55	13	68
Negativo	1	8	9
Total	56	21	77
$OR = AD/BC$ $OR = 55 \times 8 / 1 \times 13$ $OR = 440 / 13$ $OR = 33.8 (34)$			

Or = La probabilidad de desarrollar alteración orgánica cuando el frotis es positivo de 34 veces mayor que cuando es negativo.

Discusión

La microangiopatía es el sustrato común de un grupo importante de pacientes que desarrollan preeclampsia-eclampsia por lo que contar con una prueba sencilla como es el frotis de sangre periférica, permite predecir el impacto multiorgánico que puedan tener estas pacientes. Nuestros resultados muestran que la repercusión más evidente es a nivel hematológico y renal, así como también a nivel perinatal como se muestra en el cuadro de resultados.

La presente comunicación tiene sus limitaciones, porque se trata de un estudio piloto de diseño transversal, no tenemos seguimiento de las pacientes, por lo que proponemos que este estudio debe continuarse a través de una cohorte, pero creemos que es altamente significativo el hecho de encontrar que es 34 veces más probable que una paciente con preeclampsia-eclampsia desarrolle alguna alteración orgánica cuando el frotis de sangre periférica es positivo, mostrando diferencias importantes al comparar cada grupo en variables hematológicas-renales y repercusión perinatal reflejada en el peso de los productos.

Cuadro IV. Principales variables comparadas.

Variable	Grupo A	Grupo B	Valor de T	Valor de P
Plaquetas	123.66 + 76.6	82.21 + 49.47	1.873	< 0.05
PCOc	16.40 + 3.27	14.49 + 4.0	1.854	< 0.05
IB	0.16 + 0.033	0.13 + 0.041	0.285	NS
CrS	0.84 + 0.12	2.40 + 2.52	1.431	NS
Hb	10.0 + 2.43	8.67 + 1.63	1.900	< 0.05
LDH	457.3 + 309.2	665.78 + 527.17	1.917	< 0.05
TGP	103.2 + 133.4	197.0 + 648.8	1.039	NS
TGO	176.3 + 285.0	159.52 + 232.0	0.199	NS
Peso	2833 + 807	1994 + 746	1.898	< 0.10
Dep Cr	64.1 + 20.12	47.02 + 37.0	2.342	< 0.02
PAM	109.35 + 8.39	112.0 + 16.45	0.849	NS

Resultados comparativos entre los grupos (*t* de Student)

Grupo A: frotis negativo Grupo B: frotis positivo

PCOC = presión coloidosmótica calculada

IB = índice de Briones (PCOc/PAM)

Crs = creatinina sérica

Hb = hemoglobina

LDH = deshidrogenasa láctica

TGP, TGO = aminotransferasas

Dep Cr = depuración de creatinina

PAM = presión arterial media

Se propone que se realice frotis de sangre periférica a todas las pacientes con preeclampsia-eclampsia como una prueba predictiva de alteración orgánica que además resulta ser muy barata y fácil de hacer.

Referencias

1. López Llera MM, Díaz de León PM, Rodríguez AJ, Ayala RA. Preeclampsia-eclampsia: un problema médico diferido. *Gac Med Mex* 1999; 135(4): 397-405.
2. Díaz de León PM, Briones GJC. Tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. *Nefrol Mex* 1999; 20(2): 63-64.
3. Dekker AG, Sibai MB. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.
4. Grunewald C. Biochemical prediction of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76 (Suppl 164): 104-107.
5. Austgulen R, Lien E, Vince G, Redman WGC. Increased maternal plasma levels of soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 53-58.
6. Stark MJ. Review. Pre-eclampsia and cytokine oxidative stress. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 105-109.
7. Hubel AC, Roberts MJ, Taylor NR, Musci JT, Rogers MG, McLaughlin KM. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1025-34.
8. Maruyama I. Biology of endothelium. *Lupus* 1998; 7 (Suppl 2): S42-S43.
9. Seleh AA, Bottoms FS, Farag MA, Dombrowski PM, Welch AR, Norman G, Mammen FE. Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251: 105-110.
10. Grisaru B, Zwang E, Peyser RM, Lessing BJ, Eldor A. The procoagulant activity of red blood cells from patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1513-6.
11. Ahlwat A, Pati PH, Bhatla N, Fatima L, Mittal S. Plasma platelet aggregating factor and platelet aggregation studies in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 428-431.
12. Wetzel CR. The intensivist's system. *Crit Care Med* 1993; 21(Suppl 9): S341-S344.
13. Espinosa MML, Díaz de León PM, Yañez MI, Neniger ChJH, Colmenares MI. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la toxemias. *Rev Med IMSS (Mex)* 1982; 20: 35-41.
14. Cunningham GF, Lowe T, Guss S, Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 358-63.
15. McCrae RK, Cines BD. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997; 34(2): 148-158.
16. Sfameni FS, Ihle B, Dobson P. Postpartum microangiopathic haemolysis complication severe preeclampsia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1997; 37(3): 308-312.
17. Díaz de León PM, Briones GJC, Espinosa MML. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la preeclampsia-eclampsia. In: Aguirre Gas HG, editor actualidades médica-quirúrgicas. México: Ed. Prado 1999; 147-153.
18. Briones GJC, Díaz de León PM, Castañón GJA. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular. In: Briones GJC, Díaz de León PM, editor *Preeclampsia-eclampsia*, México: Ed. Distribuidora y Editora Mexicana 2000 167-171.