

Cirugía y Cirujanos

Volumen 71
Volume

Número 6
Number

Noviembre-Diciembre 2003
November-December

Artículo:

Presencia del equinocito en el síndrome
de preeclampsia-eclampsia
¿Manifestación subclínica del síndrome?

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia ¿Manifestación subclínica del síndrome?

Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño, * **, *** Dr. Javier Edmundo Herrera-Villalobos, * **

Dr. Gilberto Felipe Vázquez-de Anda, ** Dr. Martín Rodríguez-Roldán, * **

Dra. Rosa Vírgen Pardo-Morales, * *** Dr. Ángel González-Vargas* ***

Resumen

Objetivo: determinar la asociación entre la deformación eritrocitaria y el desarrollo del síndrome de preeclampsia-eclampsia antes de la presentación de la tríada hipertensión-edema-proteinuria.

Material y métodos: estudio de cohorte. Se ingresaron 308 pacientes sin datos de preeclampsia, con frotis negativo a deformación eritrocitaria, dentro de las semanas 12 a 18 de gestación. Se realizaron estudios de laboratorio mensualmente con toma de tensión arterial, peso y frotis de sangre periférica. Se consideró frotis de sangre periférica positivo cuando hubo alteración en la morfología del eritrocito (equinocito) en más de 50% de 10 campos, observable con microscopio de luz y objetivo de inmersión a 100x. Se realizó análisis estadístico y se determinó riesgo relativo (RR), sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos positivo y negativo, así como correlación inter e intraobservador.

Resultados: de las 308 pacientes, 36 (100%) resultaron con frotis positivo, nueve de ellas (25%) desarrollaron preeclampsia. Se observó deformación eritrocitaria dentro de las 22 a 26 semanas de gestación, en todos los casos antes de presentarse la tríada hipertensión-edema-proteinuria. De las 27 pacientes con frotis positivo pero sin preeclampsia (75%), cinco presentaron plaquetopenia, otras cinco edema y aumento de peso y 17 normales; el parto fue eutóxico. De las mujeres con frotis negativo, 267 permanecieron con frotis negativo hasta el final del embarazo (98%) y cinco (2%) desarrollaron preeclampsia (S = 64%, E = 90%, valor predictivo positivo = 25%, valor predictivo negativo = 98%, RM = 13.6). Existió una fuerte asociación entre la deformación eritrocitaria y el desarrollo del síndrome de preeclampsia-eclampsia antes de la presentación de la tríada hipertensión-edema-proteinuria.

Palabras clave: preeclampsia-eclampsia, equinocitos, frotis de sangre periférica.

Summary

Objective: To determine the relationship between erythrocyte deformations and preeclampsia-eclampsia syndrome before presentation of the triad high blood pressure-edema-proteinuria.

Material and methods: Aleatory study. A total of 308 patients were studied without evidence of preeclampsia, with negative erythrocyte deformation smear, between 12 and 18 weeks of pregnancy. Monthly laboratory samples were performed including arterial blood pressure monitorization, weight, and periphery blood smear considered as positive with presence of 50% of morphologic changes of erythrocyte (equinocyte) deem in 10 fields, with light microscopic and oil immersion at 100X. Statistical studies were performed to determine relative risk (RR), sensitivity (S), and specificity (E), and positive and negative predictive values.

Results: A total of 308 patients were studied; 36 patients (100%) had a positive smear, nine (25%) had preeclampsia. Erythrocyte deformation was seen at between 22 and 26 weeks of pregnancy in all patients before onset of high blood pressure, edema, and proteinuria; of 27 patients with positive smear who did not present preeclampsia (75%), five had thrombocytopenia, of five had edema and increased weight, and 17 were normal with normal vaginal delivery. A total of 267 patients who had negative smear until the end of pregnancy (98%), five (2%) had preeclampsia (sensitivity = 64%, specificity = 90%, VP+ = 25%, VP- = 98%, RR = 13.6%).

Conclusions: There is a close relationship between erythrocyte deformations with onset of preeclampsia-eclampsia syndrome prior to presentation of the triad high blood pressure-edema-proteinuria.

Key words: Preeclampsia-eclampsia, Equinocytes, Peripheral blood smear.

* Unidad de Investigación en Preeclampsia-Eclampsia, Instituto Materno-Infantil del Estado de México. Toluca.

** Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Programa de Maestría de Investigación Clínica.

*** Instituto Politécnico Nacional. Programa de Doctorado de Investigación Clínica.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño.

Paseo Colón s/n esq. Gral. Felipe Ángeles, Col. Villa Hogar, C.P. 50170 Toluca, México. Tel. 280-9212

Recibido para publicación: 27-10-2003.

Aceptado para publicación: 16-12-2003.

Introducción

Los factores involucrados en la aparición de la preeclampsia incluyen el riesgo vascular. La vía final en la fisiopatología del síndrome de preeclampsia es el daño endotelial multiorgánico, que en la fase clínica se refleja en aumento de la permeabilidad y del tono vascular y en alteraciones hemorrágicas y de la microcirculación (Figura 1)⁽¹⁾. Esta microcirculación está alterada por el efecto mecánico de la deformación o estallamiento del eritrocito, lo que produce hemólisis; este evento clínicamente puede demostrarse mediante el frotis de sangre periférica⁽²⁾. Existen condiciones que deforman las paredes de los eritrocitos cuando atraviesan los capilares más estrechos, adquiriendo una forma de campana, proceso que sucede por la influencia de los siguientes factores:⁽³⁾

- a) Fuerzas hemodinámicas
- b) Aumento de la viscosidad
- c) Velocidad de flujo

Estos cambios en el eritrocito suceden al transitar sobre el endotelio vascular, el cual funciona como una barrera física y metabólica⁽⁴⁾ que regula el transporte capilar y controla la cantidad de lípidos en el plasma⁽⁵⁾, participa en los procesos de homeostasis en la coagulación y, por lo tanto, regula la reactividad del músculo liso vascular al entrar en contacto con las sustancias vasoactivas facilitando el estado de hipercoagulabilidad⁽⁶⁾.

Los anteriores factores se modifican en el síndrome de preeclampsia-eclampsia, ocasionando proyecciones cónicas cortas en el eritrocito, proceso que se denomina crenación; una

vez deformado, el eritrocito adquiere el nombre de equinocito (eritrocito espiculado que recuerda a un erizo de mar)⁽⁷⁾.

El frotis de sangre periférica teñido con un colorante ácido-básico (Wright) permite identificar a través del microscopio convencional la morfología de los eritrocitos. El grupo de Investigación del Síndrome de Preeclampsia-Eclampsia ha reportado en el síndrome de preeclampsia la asociación entre deformidad eritrocitaria y disfunción orgánica⁽⁸⁾, también ha informado el caso de preeclampsia y anemia hemolítica microangiopática⁽⁹⁾ y tiene otro reporte con certeza diagnóstica de 79%⁽¹⁰⁾; todo esto en la fase clínica del síndrome. Por lo tanto, si seguimos la evolución de la mujer durante el embarazo normoevolutivo desde la fase subclínica antes de la semana 20 de gestación para identificar deformidad eritrocitaria, podremos encontrar una asociación en el desarrollo del síndrome de preeclampsia-eclampsia.

Los esfuerzos por perfeccionar pruebas de escrutinio (detección poblacional) que predigan en el transcurso del embarazo la ulterior aparición del síndrome de preeclampsia-eclampsia, se han centrado en los intentos por identificar las manifestaciones conocidas de la enfermedad (edema, hipertensión y proteinuria) principalmente en una etapa más temprana del embarazo. Esfuerzos más recientes se han dirigido a la detección de sucesos más proximales en la patogenia del síndrome de preeclampsia-eclampsia, tratando de detectar marcadores tempranos de placentación defectuosa, disminución de la percusión placentaria, disfunción endotelial y activación de la coagulación^(12,13).

Material y métodos

Es un estudio de cohorte realizado durante el periodo comprendido del primero de marzo del 2001 al primero de marzo del 2002 en el Servicio de Consulta Externa, en coordinación con la Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Materno-Infantil del Estado de México. El tamaño de la muestra se calculó mediante la tabla de proporciones descrita por García-Romero⁽¹⁴⁾. Se incorporaron al estudio 308 pacientes con 12 a 18 semanas de gestación, normotensas, sin patología concomitante, en quienes se determinó edad gestacional según la fecha de última menstruación y/o ultrasonografía, programando citas subsecuentes hasta la resolución del embarazo. En la primera consulta se solicitaron estudios de laboratorio como: biometría hemática, plaquetas, fibrinógeno, tiempos de coagulación, examen general de orina, glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, ácido úrico, TGO, TGP, DHL, electrólitos séricos y frotis de sangre periférica. El programa de consultas fue mensual con toma de tensión arterial, peso, determinación de edema y frotis de sangre periférica en cada cita.

El síndrome de preeclampsia se determina con la tríada clásica (hipertensión arterial, proteinuria y edema). Se diag-

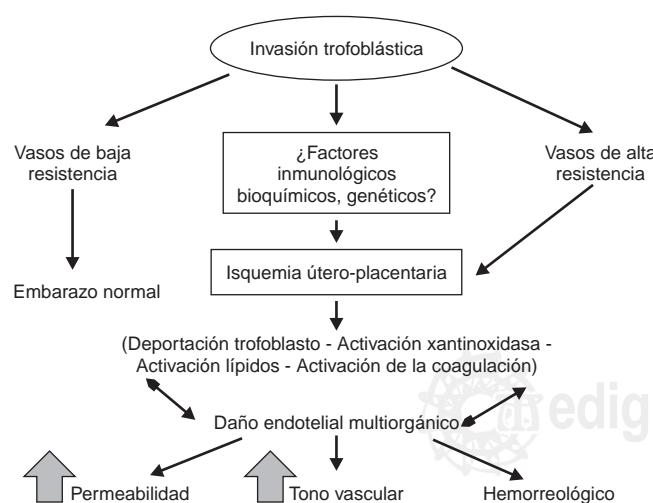


Figura 1. Fase subclínica del síndrome de preeclampsia-eclampsia. Fuente: referencia 11.

nostica **hipertensión** cuando hay aumento mayor de 30 mmHg en la cifra sistólica o de 15 mmHg en la diastólica, con base en el cuarto ruido de Korokoff a partir de las cifras cuantificadas antes de la semana 20 de gestación. Las cifras anormales deben registrarse en dos ocasiones con 6 horas de diferencia. El **edema** se define como un incremento en el componente extravascular (intersticial) clínicamente evidente. La **proteinuria** se puede determinar en forma semicuantitativa cuando las tiras reactivas de Bili-Labstix resultan positivas, o en forma cuantitativa cuando hay 30 mg/dl en forma aislada o > 300 mg en una muestra de orina en 24 horas.

Frotis de sangre periférica: una gota de sangre del pulpejo del dedo o del lóbulo de la oreja es colocada en un lado y al centro de un portaobjetos limpio, realizando una extensión continua e ininterrumpida hasta que seque completamente de acuerdo con las técnicas pre establecidas.

Tinción de frotis sanguíneo en el Hema-Tek (Silde Stainer): el sistema reactivo consta de un colorante modificado de azul de metileno policromático (similar al colorante de Wright o Giemsa) y basado en el colorante original propuesto por Romanowsky⁽¹⁵⁾, un amortiguador y una solución de lavado formulada para dar óptima calidad a la tinción empleada en el sistema automático.

Frotis de sangre periférica positivo: el eritrocito está alterado morfológicamente; se observan equinocitos, es decir, eritrocitos espiculados vistos en microscopio de luz con un aumento 100x (objetivo de inmersión). Se examinan 10 campos y se encuentran alterados en más de 50% (Figura 2).

Frotis de sangre periférica negativo: es la conservación morfología del eritrocito visto en microscopio al 100x con inmersión en 10 campos.

El diseño estadístico consistió en pruebas de medidas de asociación, pruebas de certeza diagnóstica con cálculo de valores de predicción e índices de confiabilidad a 95%.

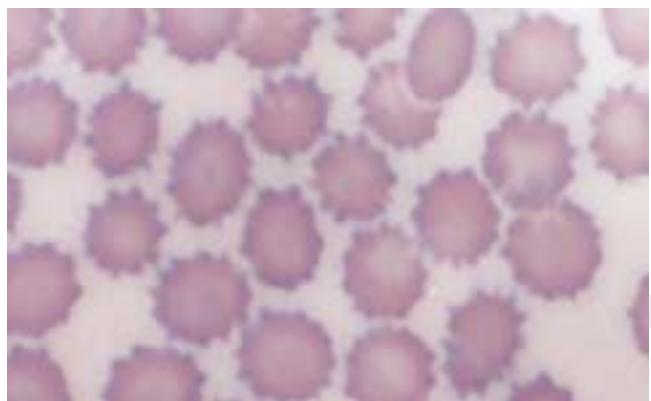


Figura 2. Imagen de frotis de sangre periférica que muestra deformación eritrocitaria (equinocitos).

Resultados

De las 308 pacientes, 36 (100%) resultaron con frotis positivo, nueve de ellas (25%) desarrollaron preeclampsia; de las restantes mujeres con frotis positivo (75%) cinco tuvieron plaquetopenia, cinco edema más aumento de peso y 17 pacientes fueron normales. Se observó la deformación eritrocitaria entre las 22 y 26 semanas de gestación. Del grupo con frotis negativo, 267 pacientes (98%) permanecieron con frotis negativo hasta el final del embarazo y cinco (2%) desarrollaron preeclampsia. De la población en estudio se presentó una muerte, la cual formó parte del grupo con deformación eritrocitaria (Cuadro I).

Mediante las fórmulas convencionales se calculó una sensibilidad de 64% y una especificidad de 90%; el valor predictivo positivo fue de 25% y el negativo de 98%. El riesgo relativo de 13.6, interpretado como la probabilidad de desarrollar el síndrome cuando existe deformidad eritrocitaria, fue 14 veces mayor que cuando no había deformidad eritrocitaria (Cuadro II).

La frecuencia de preeclampsia en la población estudiada fue de 5% y de 64% cuando se encontró deformidad eritrocitaria (frotis positivo).

La razón de momios de 17.8 y el riesgo atribuible o diferencia de riesgo, que permite distinguir el efecto absoluto de

Cuadro I. Asociación entre desarrollo de preeclampsia y deformación eritrocitaria en un grupo de 308 mujeres embarazadas

	Embarazo con desarrollo de preeclampsia	Embarazo sin desarrollo de preeclampsia	Total
Deformación eritrocitaria	9 (25%)	27 (75%)	36 (100%)
Sin deformación eritrocitaria	5 (2%)	267 (98%)	272 (100%)
Total	14 (5%)	294 (95%)	308 (100%)

Cuadro II. Valor del frotis de sangre periférica positivo a deformidad eritrocitaria como prueba de escrutinio para preeclampsia

	IC a 95%	
	Menor	Mayor
Sensibilidad	64%	35%
Especificidad	90%	86%
Valor predictivo positivo	25%	12%
Valor predictivo negativo	98%	95%
		87%
		93%
		42%
		99%

la exposición, fue de 0.24; la fracción etiológica fue de 0.96, que representa el porcentaje de riesgo atribuible.

La deformación eritrocitaria se presentó entre las 22 y 26 semanas de gestación y posteriormente el edema entre las 28 y 30 semanas; la tríada clásica del síndrome de preeclampsia-eclampsia se completó entre las 34 y 36 semanas (Figura 3).

De la cohorte de 308 pacientes, las pacientes con deformación eritrocitaria que desarrollaron el síndrome de preeclampsia-eclampsia correspondieron a 25%, y las que desarrollaron el síndrome de preeclampsia-eclampsia con eritrocitos normales representaron 2% (Figura 4).

Discusión

Nuestro estudio demuestra que existe una fuerte asociación entre la deformación eritrocitaria y el desarrollo del síndrome de preeclampsia-eclampsia.

La incidencia de preeclampsia severa en la cohorte estudiada (308 pacientes) fue de 5%. Reportes en la literatura⁽¹⁶⁾

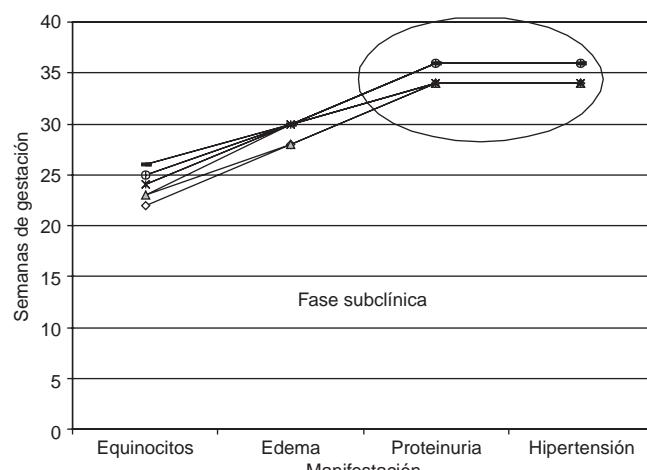


Figura 3. Seguimiento prenatal de nueve pacientes con deformación eritrocitaria y que posteriormente desarrollaron preeclampsia-eclampsia.

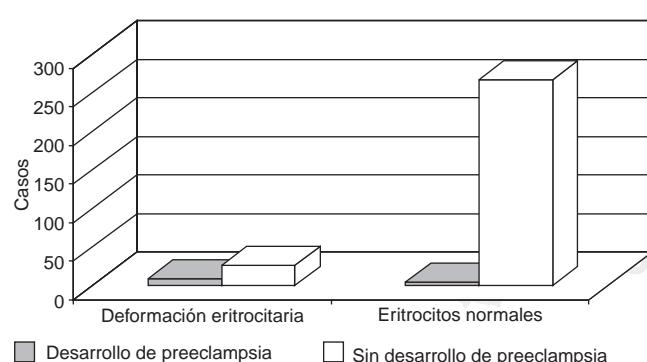


Figura 4. Seguimiento desde la fase subclínica.

muestran que existe una incidencia en la población general que va de 7 a 10%. En nuestro estudio, la menor presentación puede ser explicada debido a que nuestro hospital atiende población abierta y que nosotros no incluimos a pacientes que llegaron al hospital con preeclampsia. Por lo tanto, el tamaño de la muestra (308 pacientes) fue significativo para presentar la incidencia en la población general.

Durante el seguimiento se observó que 36 pacientes desarrollaron deformación eritrocitaria. Debido a que esta alteración eritrocitaria se presentó entre las semanas 22 y 26 antes de la tríada clásica de hipertensión, edema y proteinuria, consideramos que este hallazgo podría corresponder a una manifestación subclínica del síndrome de preeclampsia-eclampsia.

Los hallazgos de alteraciones morfológicas en el eritrocito fueron descritos por primera vez en 1954 por Pritchard JA y colaboradores⁽¹⁷⁾. En 1982, Espinosa y colaboradores reportaron que la anemia hemolítica microangiopática en las pacientes con preeclampsia se acompaña con deformación y destrucción de los eritrocitos propios de la preeclampsia severa⁽¹⁸⁾. En ese mismo año, Weinstein demostró la asociación entre las alteraciones morfológicas eritrocitarias y la evolución clínica de las pacientes, acuñándose el término *síndrome de HELLP*⁽¹⁹⁾. Más aún, estudios recientes realizados por nuestro grupo reportaron que existe una relación entre la deformidad eritrocitaria y la evolución hacia disfunciones orgánicas en pacientes con preeclampsia⁽²⁾.

En el estudio que aquí presentamos, la asociación de la deformación eritrocitaria en el desarrollo del síndrome de preeclampsia-eclampsia fue de 25%; en las mujeres con eritrocitos normales, el síndrome de preeclampsia-eclampsia se desarrolló en 2%, lo cual puede estar directamente relacionado con la disfunción endotelial. Existe una fuerte asociación lo que significa que una paciente con frotis positivo tiene 14 veces la probabilidad de desarrollar preeclampsia. Suárez VR y colaboradores⁽²⁰⁾, en su estudio de medición de calcio urinario en el desarrollo de preeclampsia, reportaron un riesgo relativo de 4.9, lo que significa, en principio, que nuestro método puede ser una herramienta útil para determinar qué pacientes están en riesgo de padecer preeclampsia. De acuerdo a este estudio como predictor de preeclampsia encontraron menor especificidad y mayor sensibilidad, lo que sugiere que ambas pruebas pudieran mejorar el poder predictivo.

El presente estudio muestra que con el frotis es posible identificar alteraciones hematológicas antes de la tríada clásica del síndrome. Sin embargo, esta observación depende de la técnica de tinción, a pesar que nuestro índice de Kappa fue de 1, lo que garantiza que los criterios de positividad son válidos. Sin embargo, puede tener un sesgo en la técnica ya que se realizó sólo un barrido en cada consulta, lo que puede estar alterando nuestros resultados a pesar de tener una buena

técnica de tinción. Cabe señalar que el mérito de la presente comunicación está basado en el diseño del trabajo, resultado de estas alteraciones eritrocíticas que se presentan en forma temprana cuando la paciente cursa en forma asintomática.

De tal forma, concluimos que existe una fuerte asociación entre la deformación eritrocitaria y el desarrollo del síndrome de preeclampsia-eclampsia, lo que sugiere que la presencia de equinocitos es una manifestación subclínica del síndrome.

Recomendaciones

Proponemos realizar a todas las embarazadas, un frotis de sangre periférica como estudio de control prenatal ya que es un elemento útil y práctico que toda unidad de primer nivel de atención puede realizar; alertaría acerca del posible desarrollo del síndrome de preeclampsia y, por lo tanto, sería posible enviar oportunamente a las pacientes a un centro especializado.

Referencias

1. Briones GJC, Díaz-de León PM, Gómez-Bravo TE, Ávila EF, Briones VCG, Urrutia TF. Protocolo de manejo en la preeclampsia-eclampsia. Estudio comparativo. *Cir Ciruj* 1999;67:4-10.
2. Bravo-Topete GE, Briones GC, y cols. Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2000; 68(4).
3. Cunningham FG, Lowe T, Guss, Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:358-363.
4. Sanchez-Ramos L, Adair CD, Todd JC, et al. Erythrocyte membrane fluidity in patients with preeclampsia and the HELLP syndrome: a preliminary study. *J Matern Fetal Invest* 1994;4:237-239.
5. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stresses the link in the two-stage model of preeclampsia. *Lancet* 1999;354:788-789.
6. Grisaru D, Zwang E, Peyser R, et al. The procoagulant activity of red blood cells from patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1513-1516.
7. Kenneth GP, Perry. Alteraciones de los eritrocitos. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. In: Gleicher N, editor. Editorial Médica Panamericana. 3a. Ed. 2000;1354.
8. Díaz-de León PM, Espinosa MML, Briones GJC, López-Llera MM, Briones VCG. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la preeclampsia-eclampsia. Los eslabones perdidos en el síndrome de HELLP. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1997;11:4-8.
9. Gómez-Bravo TE, Briones GJC, Díaz-de León PM, López-Llera MM, Ayala RA, Morales EJG, Ávila EF, Ramírez LB, Briones VCG. Microangiopatía trombótica y hemolítica intravascular en la preeclampsia severa. Presentación de un caso. *Rev Asoc Med Crit Ter Int* 2002; 16(1):29-32.
10. Briones GJC, Rodríguez RM, Herrera VJE, González VA, Morales PRV. Asociación de equinocitos en el frotis de sangre periférica con el síndrome de preeclampsia-eclampsia. Trabajo de grado Maestría en Investigación Clínica, UAEAM. 2003.
11. Briones JC, Castañón JA, Díaz-de León M. Briones CG. Velocidad de flujo sanguíneo cerebral en la preeclampsia-eclampsia. *Prog Obst Ginecol* 2000;43:511-520.
12. Dekker GA, Van-Geijn HP. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Perinat Med* 1996;24(2):99-117.
13. Velasco MV, Pozos CJL, Cardona PJA. Prevención y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. De la teoría a la práctica. *Rev Med IMSS* 2000;38(2):139-147.
14. García RH, García BC, Moreno AL. Evaluación de pruebas diagnósticas. Ch. 10. Epidemiología clínica, 2^a ed. McGraw-Hill. 1994:pp.160.
15. White W, Erickson MM, Stevens SC. Practical automation for the clinical laboratory. *Hema-Tek silde stainer*. 1970:476-487.
16. Vinatier D, Monnier JC. Artículo de revisión. Preeclampsia: fisiología y aspectos bioquímicos. *Euro Gynecol Obstet* 1995;61:85-97.
17. Pritchard JA, Meisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh G. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med* 1954;250:89-98.
18. Espinosa-Morales ML, Díaz de León-Ponce M, Yáñez-Morales I, et al. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la toxemia. *Rev Med IMSS* 1982;20(1):35-41.
19. Weinstein L. Syndrome of hemolytic, elevated liver enzymes, and low platelet count; a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-167.
20. Suárez VR, Trilles JG, Miyahira JM. Urinary calcium in asymptomatic primigravidae who later developed preeclampsia. *Gynecol Obstet Peru* 1996;87(1):79-82.

