

Factor de Von Willebrand (FvW) y agregación plaquetaria en preeclampsia severa

Dr. Carlos Gabriel Briones Vega,* Dr. José Meneses Calderón,* Dr. Armando Alberto Moreno Santillán,* Dr. Juan Torres Pérez,* QFB. Mercedes F Mújica Hernández,* Acad. Dr. Manuel Díaz de León Ponce,* Acad. Dr. Jesús Carlos Briones Garduño*

RESUMEN

Introducción: Las plaquetas desempeñan un papel preponderante en la patogénesis de la preeclampsia, el factor de Von Willebrand (FvW) es una glucoproteína adhesiva sintetizada en células endoteliales y plaquetas. La agregación plaquetaria puede ser inducida por agonistas o por incremento en la fuerza de rozamiento, lo cual contribuye al desarrollo de microangiopatía trombótica.

Objetivo: Describir y comparar los niveles de FvW entre mujeres con embarazo normal y con preeclampsia severa.

Diseño: Estudio piloto de casos y controles.

Material y métodos: Mediante la técnica de ELFA se determinó el FvW mediante un Kit VIDAS (bioMérieux Francais) a mujeres con preeclampsia y se compararon con pacientes con embarazo normoevolutivo, utilizando como herramienta estadística la t de Student no pareada, aceptando como significativa una p menor a 0.05.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de FvW y otras variables relacionadas.

Conclusiones: Es probable que el incremento en el FvW pueda ser una de las explicaciones en el comportamiento de las plaquetas y su relación con el desarrollo de microangiopatía trombótica.

Palabras clave: von Willebrand, plaquetas, microangiopatía trombótica y preeclampsia.

SUMMARY

Introduction: Platelets play a very important role in the pathogenesis of preeclampsia. Von Willebrand factor is an adhesion glycoprotein produced by platelets and endothelial cells. Platelet aggregation may be induced either by chemical factors or mechanical stimulus both involved in the development of thrombotic microangiopathy.

Objective: To describe and compare of levels of VwF between normal pregnancies a pregnancies complicated with severe preeclampsia.

Design: Case control study.

Material and methods: VwF was determined by ELFA using a VIDAS Kit (Biomereux Francais) in women with severe preeclampsia and normal pregnancies. The results were analized using Student t.

Results: We found singnificant differences between both groups in the values of VwF and other clinical variables.

Conclusions: The differences between the levels of VwF could be a biochemical link between platelets and the development of thrombotic microangiopathy.

Key words: von Willebrand, platelets, thrombotic microangiopathy, preeclampsia.

La preeclampsia-eclampsia tiene repercusiones serias para la madre y el feto, afecta por lo menos al cinco por ciento de las mujeres gestantes y es la causa más común de muerte materna. La etiología se desconoce, pero existen evidencias de que las

plaquetas desempeñan un papel preponderante en la patogénesis de esta enfermedad, en la cual se ha demostrado que la aterosclerosis aguda de las arterias espirales y la disfunción endotelial tienen en común niveles elevados de factor de Von Willebrand (FvW) y tromboxano A2, disminución de la síntesis de prostaciclina, inhibidores del activador de plasminógeno, lo que incrementa su agregabilidad y proba-

* Unidad de Investigación, Instituto Materno Infantil del Estado de México.

blemente contribuyen al desarrollo de microangiopatía trombótica, con incremento de la permeabilidad y ocupación del espacio subendotelial.^{1,2} La adherencia de plaquetas a colágena es mediada por el FvW, es una proteína adhesiva sintetizada tanto en las células endoteliales como en plaquetas y está implicado al mismo tiempo en la hemostasia primaria y en la coagulación sanguínea; su concentración plasmática regula el factor VIII, actúa como un puente seguro entre proteínas en las superficies plaquetarias y fibrillas de colágena en las paredes de vasos sanguíneos,^{3,4} la molécula se une tanto a compuestos plasmáticos como celulares que pueden explicar la adhesión de las plaquetas al subendotelio y la agregación en la formación de microtrombos mediante agonistas conocidos (serotonina, epinefrina, trombina, ADP, tromboxano A2 y colágeno) que tienen receptores específicos, estos agonistas comparten la vía común que aumenta el calcio citoplasmático, fenómeno clave en la activación plaquetaria.^{5,6} Finalmente cabe señalar que si aumenta la fuerza de rozamiento, las plaquetas se adhieren y agregan espontáneamente, sin necesidad del efecto de agonistas.^{7,8}

El objetivo de este estudio es describir y comparar los niveles del FvW entre mujeres con embarazo normal y con preeclampsia severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio piloto, comparativo, prospectivo y transversal, en el que se incluyeron en forma aleatoria 33 mujeres portadoras de preeclampsia (casos), que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos y 20 pacientes con embarazo normoevolutivo (grupo control) atendidas en la Unidad de Toco-cirugía del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México. Se excluyeron pacientes hemotransfundidas, o con tratamiento previo a base de inhibidores de síntesis de prostaglandinas (analgésicos no esteroideos), o antitrombóticos.

Previo consentimiento informado, a cada una de las pacientes se le realizó extracción de 5 mL de sangre periférica, para la determinación del FvW por el método de ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Las muestras fueron centrifugadas a 2,000 rpm durante 15 minutos y posteriormente realizar el ensayo. La técnica de ELFA fue la de Sándwich, empleando un kit VIDAS FWF ref. 30 436 (BioMérieux Francais).

Para el análisis estadístico se obtuvieron medias y desviaciones estándar, utilizando la prueba de t Student no pareada; se aceptaron valores de p menores a 0.05.

RESULTADOS

Las características de las pacientes, casos y controles están señaladas en el cuadro I. Sólo se muestran los resultados más relevantes, ya que el resto de las variables no mostraron diferencias significativas. La concentración plasmática de FvW mostró una diferencia significativa en las pacientes con preeclampsia en comparación con las mujeres con embarazo normoevolutivo, lo que pudiera sugerir que el FvW es un indicador de actividad plaquetaria y endotelial. Cabe señalar que otras variables medidas como dímero D, cuenta de plaquetas y frotis de sangre periférica también con diferencias importantes (*figura 1*) y finalmente destacamos las diferencias en el peso de los productos que revelan la repercusión perinatal con su máxima expresión que se señala por el porcentaje de óbitos.

Los valores se expresan como media, desviación estándar y porcentajes.

DISCUSIÓN

La causa precisa de la preeclampsia aún se desconoce, pero cada vez existen mayores evidencias de que las plaquetas desempeñan un papel preponderante en la patogénesis de esta enfermedad. Duran-

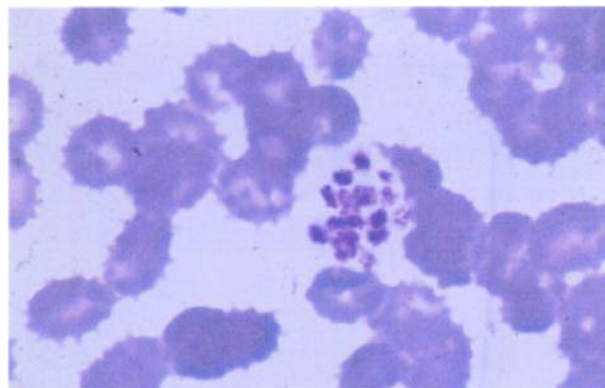


Figura 1. Frotis positivo = frotis de sangre periférica obtenida por punción del lóbulo de la oreja, teñido con colorante de Wright y observado al microscopio de luz 100 x, demostrando la presencia de equinocitos, esquistocitos y agregación plaquetaria.

Cuadro I. Características de los pacientes y su porcentaje.

| Variable | N = 20 | N = 33 | Valor de p |
|-----------------------|-----------------|---------------|------------|
| | Embarazo normal | Preeclampsia | |
| Edad | 24.3-3.5 | 26.7-3.2 | NS |
| Peso productos | 2,526.6-0.45 | 1,396.1-0.22 | < 0.001 |
| Factor Von Willebrand | 158.9-50.5 | 391.4-114.5 | < 0.001 |
| Dímero D | 923.6-52.5 | 4,123.5-287.3 | < 0.001 |
| Plaquetas | 230.4-10.2 | 143.3-9.6 | < 0.001 |
| Frotis positivo* | 0% | 71% | |
| Óbito | 0% | 10% | |

* Frotis positivo = frotis de sangre periférica obtenida por punción del lóbulo de la oreja, teñido con colorante de Wright y observado al microscopio de luz 100 x, demostrando la presencia de equinocitos, esquistocitos y agregación plaquetaria.

te la agregación plaquetaria, se producen una serie de sustancias que estimulan al endotelio como la serotonina y el ADP derivados de las plaquetas que inducen relajación dependiente del endotelio, aunque la serotonina también tiene un efecto vasoconstrictor directo sobre el músculo liso, este imbalance entre mecanismos que regulen la activación plaquetaria se ha propuesto para explicar el incremento en la activación plaquetaria en esta patología.⁹ El endotelio modula el tono vascular de manera compleja, sintetiza compuestos vasodilatadores y vasoconstrictores, los cuales son liberados en respuesta a estímulos farmacológicos como hormonas y autocoides, o a estímulos físicos como el estrés por flujo, cambios en la presión arterial o la hipoxia,¹⁰ 15% de las mujeres con preeclampsia severa cursan con trombocitopenia, más acentuada en aquéllas con anemia hemolítica microangiopática y disfunción hepática más conocidas por el acrónimo de HELLP, así mismo en pacientes con manifestaciones neurológicas como la hiperreflexia o alteraciones visuales, relacionadas con enfermedad vascular cerebral^{11,12} o fibrinólisis secundaria, demostrada por incremento en las concentraciones de dímero D,¹³ si consideramos que la vía común en la fisiopatología de la preeclampsia es el daño endotelial y que las manifestaciones clínicas se expresan con aumento en la permeabilidad, identificado como síndrome de fuga capilar, incremento en el tono vascular responsable de la hipertensión arterial y alteraciones hemorreológicas en la microcirculación, señalando deformidades y fragmentación de eritrocitos demostrados mediante frotis de sangre periférica¹⁴ en el cual es un hallazgo común observar microscópicamente las plaquetas agregadas, situación que está acorde con los resultados encontrados en

el presente trabajo, teniendo como posible explicación que el incremento en el factor de von Willebrand pudiera ser una explicación del comportamiento de las plaquetas en esta entidad.

CONCLUSIONES

Es probable que el incremento en el FvW pueda ser una de las explicaciones en el comportamiento de las plaquetas y su relación con el desarrollo de microangiopatía trombótica.

BIBLIOGRAFÍA

- Salazar EJD, Reyes MRI, González AR, Briones GJC. P-selectina como marcador de reactividad endotelial en pacientes con preeclampsia. *Cir Ciruj* 2004;72:121-124.
- Hayman R, Brockelsby JC, Kenny LC, Baker PN. Preeclampsia: the endothelium, circulating factor(s) and vascular endothelial growth factor. *J Soc Gynecol Invest* 1999;6:3-10.
- Kroll MH, Schafer AL. Biochemical mechanisms of platelet activation. *Blood* 1989;74:1181.
- Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1990;265:17381.
- Meyer D, Girma JP. Von Willebrand factor: structure and function. *Thromb Haemost* 1993;70:93-104.
- Briones GJC, Castillo HC, López CJS, Díaz de León PM. Efectos contráctiles dependientes de calcio intracelular inducidos por serotonina en la arteria umbilical humana. *Gac Méd Méx* 2005;141(6):489-494.
- Slack SM, Cui Y, Turitto VT. The effects of flow on blood coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost* 1993;70:129-34.
- Tsai HM. Shear Stress and von Willebrand Factor in Health and Disease. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003;29(5):579-488.
- Torres PJ, Escolar G, Palacio M, Gratacós E, Alonso PL, Ordinas A. Platelet sensitivity to prostaglandin E1 inhibition is reduced in pre-eclampsia but not in nonproteinuric gestational hypertension. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1996;103:19-24.

10. Lüscher TF, Barton M. Biology of the Endothelium. *Clin Cardiol* 1997;20(supl 1):3-10.
11. James NG. Platelets. *Lancet* 2000;355(9214):1531-1539.
12. González SI, Majluf CA, Corona PN, Borja TB. Incremento en la concentración plasmática del factor VIII. ¿Está relacionado con enfermedad vascular cerebral isquémica? *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2005;19(1): 15-21.
13. Gómez BTE, Morales EJG, Briones VCG, Díaz de León PM, Briones GJC. Dímero D en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2002;70:98-101.
14. Briones GJC, Herrera VJE, Vázquez AJF, Rodríguez RM, Pardo MRV, González VA. Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia ¿Manifestación subclínica del síndrome? *Cir Ciruj* 2003;71:455-459.

Correspondencia:

Dr. Carlos Gabriel Briones Vega.

Paseo Colón esquina Gral. Felipe Ángeles s/n
Toluca Centro.

Tel y Fax 01 722 280 92 12

Correo electrónico: drcarlosbriones@hotmail.com