

11217
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA
EN LA PREECLAMPSIA ECLAMPSIA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. JUAN ANTONIO PEÑA CHÁVEZ

ASESORES:

DR. JESÚS CARLOS BRIONES GARDUÑO

DR. MARTÍN MEZA VARGAS

DR. DANIEL SALAZAR EXAIRE

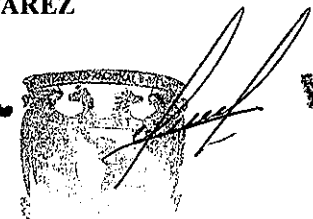
DR. MANUEL DÍAZ DE LEÓN PONCE

DR. JOSÉ GUADALUPE CARDONA CHÁVEZ

DR. RAÚL GONZÁLEZ ÁLVAREZ



MEXICO, D.F., 2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CENTRO NACIONAL DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Subdivisión de Especialización
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina
U. N. A. M.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

EN LA PREECLAMPSIA ECLAMPSIA

DR. JUAN ANTONIO PEÑA CHAVEZ

DR. JESÚS CARLOS BRIONES GARDUÑO

DR. MARTIN MEZA VÁRGAS.

DR. DANIEL SALAZAR EXAIRE.

DR. MANUEL DÍAZ DE LEÓN PONCE.

DR. JOSÉ GUADALUPE CARDONA CHÁVEZ.

DR. RAÚL GONZÁLEZ ALVAREZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Con especial dedicatoria a Mi abuelita y Mi Madre (Pilar y Eugenia). Cuyo ejemplo siempre firme, apoyo, paciencia, cariño y amor lograron en mi una persona de provecho; que yo tuviera una profesión, por esto y muchos motivos más, gracias mil gracias; con todo mi amor y admiración.

A Mi Esposa e Hija (Esmeralda y Sbetlana). Quienes sacrificaron muchas horas de su tiempo; ya que su comprensión, apoyo y amor en los tiempos difíciles han sido un aliciente para alcanzar esta meta. Las Amo.

A mis Hermanas (Julieta, Sbetlana †, Selene). Por su gran cariño, comprensión y apoyo.

A mi Padre (Juan †). A quien debo la vida.

A mis Suegros (Juan, Elba). Quienes me han apoyado y estimulado desinteresadamente. Gracias.

A Mi Abuelito y Tíos (Ascención). Por su apoyo, comprensión, preocupación y estímulo. Gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al Dr. J. Carlos Briones Garduño. Mi Maestro y asesor en este modesto trabajo, quien constituye un ejemplo a seguir como persona y profesionista. Gracias.

A las autoridades del Hospital del DIF de Toluca estado de México y en especial al personal de Laboratorio por las facilidades para la determinación del dímero-D; sin lo cual no hubiera sido posible concluir mi trabajo de Tesis.

A Mis Amigos y Pacientes sin excluir a ninguno. A todos los que de una u otra forma han compartido parte de su vida con la mía. Gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>1</u>
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	<u>3</u>
<u>OBJETIVOS</u>	<u>4</u>
<u>HIPOTESIS</u>	<u>5</u>
<u>MATERIAL Y PACIENTES</u>	<u>6</u>
<u>CRITERIOS DE INCLUSION</u>	<u>8</u>
<u>CRITERIOS DE EXCLUSION</u>	<u>9</u>
<u>DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES</u>	<u>10</u>
<u>IDENTIFICACION DE VARIABLES</u>	<u>11</u>
<u>IMPLICACIONES ETICAS Y</u>	
<u>CONCENTIMIENTO INFORMADO</u>	<u>12</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>13</u>
<u>TABLA I</u>	<u>15</u>
<u>TABLA II</u>	<u>16</u>
<u>TABLA III</u>	<u>17</u>
<u>DISCUSION</u>	<u>18</u>
<u>CONCLUSION</u>	<u>19</u>
<u>ANEXO I</u>	<u>20</u>
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u>	<u>22</u>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION.

La Coagulación Intravascular Diseminada (CID) es un síndrome intermedio de enfermedad trombo-hemorrágico , que se presenta en asociación con situaciones clínicas bien definidas como la preeclampsia-eclampsia, con una prevalencia reportada recientemente en la literatura médica de 10.7 por ciento, representa la tercera causa de muerte en estas mujeres. Sus manifestaciones consisten fundamentalmente en: activación procoagulante, activación fibrinolítica, consumo de inhibidores y evidencia bioquímica de daño orgánico (1-4).

Este síndrome tiene causas múltiples, dentro de las cuales destacan las obstétricas como eventos agudos , tales como el embolismo de líquido amniótico , el desprendimiento de placenta , el feto muerto y retenido , el aborto séptico , la patología del trofoblasto y la preeclampsia-eclampsia que tiene como sustrato fisiopatológico la lesión del endotelio vascular en forma multisistémica , desarrollo de microangiopatía y disturbios hemodinámico-hemorreológicos que propician y magnifican disfunción multiorgánica de magnitud variable sobre órgano blanco , destacando riñón , hígado y sistema nervioso(2,5,12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En nuestro país, la preeclampsia-eclampsia representa la causa número uno de muerte materna , requiere de manejo en unidades de cuidados intensivos obstétricos y con frecuencia se asocia a complicaciones como hemorragia cerebral, microangiopatía comúnmente identificada con el término novedoso de síndrome de HELLP y coagulación intravascular diseminada ,motivo del presente trabajo.

El dímero D se forma como resultado de la digestión bioquímica de cadenas cruzadas de fibrina , por efecto del factor trece activado (XIII a),por lo que se considera una prueba con alta sensibilidad y especificidad de fibrinolisis secundaria , y por tanto diagnóstica de síndrome de coagulación intravascular diseminada . Actualmente existe una técnica de aglutinación con látex que facilita su utilización para diagnóstico debiendo señalar que la positividad de la prueba es diagnóstica de CID por arriba del noventa por ciento de los casos , pero también lo es en pacientes con tratamiento con trombolíticos en tromboembolia pulmonar y en

Postoperatorios recientes o pacientes politraumatizados (13-15).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál será la concentración plasmática de **dímero – D** en las pacientes con preeclampsia-eclampsia que se atienden en ésta unidad hospitalaria?

¿Tendrá relación el nivel plasmático de **dímero – D** en la paciente con preeclampsia-eclampsia y las complicaciones orgánicas?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS.

Determinar y comparar la concentración de **dímero – D** plasmático en pacientes con preeclampsia-eclampsia y compararlo con los niveles plasmáticos del **dímero – D** en pacientes con embarazo normal.

Describir las funciones orgánicas que se asocian con niveles plasmáticos elevados de **dímero – D** en estas pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS.

Hi: Las pacientes con preeclampsia-eclampsia tienen concentraciones plasmáticas elevadas de **dímero – D** y estas se asocian a desarrollo de disfunciones orgánicas.

Ho: Las pacientes con preeclampsia –eclampsia no presentan concentraciones plasmáticas elevadas de **dímero-D** y no tienen relación con el desarrollo de disfunciones orgánicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y PACIENTES.

Se plantea un estudio piloto de tipo prospectivo, transversal y comparativo con treinta pacientes que acuden al Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, de la siguiente manera:

El grupo A) se formará con dieciocho pacientes con preeclampsia-eclampsia que ingresan a la unidad de cuidados intensivos (UCI) con el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia.

El grupo B) con doce pacientes que ingresan a la unidad tocoquirúrgica (UTQ) para su atención, ambos grupos con mujeres que cursan gestación con veinte o más semanas de embarazo, sin patología previa o concomitante (excepto la preeclampsia-eclampsia del grupo A y que se encuentran sin tratamiento farmacológico; antiinflamatorios no esteroideos AINES, terapia trombolítica ó con heparina).

Se tomarán cinco ml de sangre periférica recolectada en tubo de ensaye con anticoagulante de tipo secuestreno (EDTA etilen-diamino-tetracético), posteriormente la muestra se centrifugará para separar el plasma, que se utilizará mediante la técnica de aglutinación con partículas de látex en forma semi-cuantitativa mediante diluciones,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

utilizaremos reactivo comercial marca FIBRINOSTICON de la casa Organón Teknika .La estimación semi-cuantitativa de la cantidad de **dímero-D** en plasma anticoagulado libre de plaquetas se calculará multiplicando el factor de dilución (d) mayor de la muestra que sea positivo por la sensibilidad(s) del reactivo comercial (500 ng/ml), mediante la fórmula:

Dímero-D=(s) x (d) ng/ml (16). Los resultados se expresaran en media, desviación estándar y porcentajes y se hará comparación entre ambos grupos mediante estadística inferencial utilizando U de Mann-Whitney o T de Student para grupos independientes acorde con la curva de distribución de frecuencias, asignado un nivel alfa de 0.05.

Además se hará correlación con la prueba de coagulación que en forma normativa se hace en pacientes con preeclampsia-eclampsia (TP,TTP,TT,Fibrinógeno, cuenta de plaquetas)así como las pruebas funcionales hepáticas: (TGO,TGP,LDH,PT,Bilirrubinas),renales: (depuración de creatinina), hematológica: (biometria hemática,frotis de sangre periférica), hemodinámica: (PVC,PCOc,IB),neurológico escala pronóstica de Glasgow),así como resultados obstétricos-perinatales(vía de nacimiento,apgar,peso del producto).

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes embarazadas con más de veinte semanas de gestación en ambos grupos, grupo A) con diagnóstico de preeclampsia-eclampsia y grupo B) con embarazo normal, sin patología previa o concomitante (cardiopatía, nefropatía, enfermedades de la colágena, trastornos hematológicos-hemostáticos, etc) ni tratamiento farmacológico en especial (AINES, fibrinolíticos ni heparina), y que acepten por escrito (carta de consentimiento informado) participar en el estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIO DE EXCLUSION.

Pacientes que por razones técnicas no se logre hacer la determinación del **dímero-D** o bien no se integren los resultados de laboratorio o las variables clínicas en el expediente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Dímero-D: epítoto que se forma como resultado de la degradación bioquímica de la fibrina (es un producto de degradación de la fibrina).

Preeclampsia: síndrome clínico que se presenta después de la vigésimo cuarta semana de embarazo ó antes en casos atípicos (enfermedades del trofoblasto, diabétes, polihidramnios),se asocia al desarrollo de hipertensión arterial sistémica (PAM> 106 mmHg), proteinuria cuantificada en orina de 24 hrs como albuminuria (>0.5 g/L),y edema de magnitud variable (somático y visceral).

Eclampsia: cuadro clínico de preeclampsia al que se agrega la presentación de convulsiones tónico-clónicas o bién la pérdida súbita del estado de alerta.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IDENTIFICACION DE VARIABLES.

Variable Independiente: concentración plasmática de dímero-D.

Variable Dependiente: paciente con preeclampsia-eclampsia.

Dirección: desarrollo de disfunción orgánica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IMPLICACIONES ETICAS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se procederá de acuerdo a las recomendaciones internacionales e institucionales bajo consentimiento informado conservando el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento.(Anexo I).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS.

Estudiamos en forma prospectiva 30 pacientes escogidas al azar y las dividimos en dos grupos comparativos; Grupo (A): formado por 18 pacientes con diagnóstico clínico de preeclampsia-eclampsia y Grupo (B): 12 pacientes con embarazo normoevolutivo tabla I ,describimos los valores de variables hematológicas y bioquímicas estudiadas, no encontrando diferencias significativas en la concentración de **dímero-D**, plaquetas, ni hemoglobina entre ambos grupos,solamente mostramos diferencias significativas en las concentraciones de ácido úrico.

En la tabla II, mostramos los resultados en las variables clínicas estudiadas y como cabria esperar, con diferencias altamente significativas en PAM y SDG.

En la tabla III, se muestran las complicaciones médicas asociadas al grupo de preeclampsia-eclampsia que corresponden al 95 por ciento de preeclampsia y 5 por ciento de eclampsia, dentro del grupo de preeclampsia se asoció además un caso de oligoamnios severo y un caso de síndrome de HELLP.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los resultados los expresamos en media, desviación estandar y porcentaje y la inferencia estadística fue mediante la prueba paramétrica **t de Student**.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA I

VARIABLES HEMATOLÓGICAS Y BIOQUÍMICAS.

VARIABLES	GRUPO A (N18)	GRUPO B (N12)	VALOR DE T	VALOR DE P
DIMERO-D	1194.4±161.6	1081±257.4	0.545	NS
PLAQUETAS	184.100±86500	224.300±83.800	1.27	NS
HEMOGLOBINA	11.1±1.6	11.4±1.7	0.545	NS
ACIDO URICO	6.3±1.8	4.5±1.6	2.90	<0.01

GRUPO A= PACIENTES CON PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

GRUPO B= PACIENTES CON EMBARAZO NORMAL

NS= NO SIGNIFICATIVO

TESIS CON

TABLA II

VARIABLES CLINICAS.

VARIABLES	GRUPO A (N18)	GRUPO B (N12)	VALOR DE T	VALOR DE P
PAM	110.0±12.5	89.2±11.0	4.83	<0.001
SDG	34.5±2.1	37.8±1.8	4.64	<0.001

PAM= PRESION ARTERIAL MEDIA ****
SDG= SEMANAS DE GESTACION

****= 1/3 DE DIFERENCIAL DE SISTOLICA/DIASTOLICA MAS PRESION DIASTOLICA.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA III

COMPLICACIONES MEDICAS.

COMPLICACION	GRUPO A(N 18)	GRUPO B (N 12)	PORCENTAJE
ECLAMPSIA	1	0	5%
PREECLAMPSIA	17	0	95%

GRUPO PREECLAMPSIA:

PREECLAMPSIA {
OLIGOAMNIOS SEVERO 5.8%
SINDROME DE HELLP 5.8%

**TESIS CON
FUENTE DE ORIGEN**

DISCUSIÓN.

Aunque se trata de un diseño piloto los resultados obtenidos en concentraciones de **dímero-D** no están acorde con lo reportado en otros estudios, sin embargo los valores obtenidos sugieren una participación de fibrinólisis secundaria que probablemente es compensada en estas pacientes de alguna forma que no podríamos explicar; pero sugerimos en base a estos modestos resultados que debe ampliarse el tamaño de la muestra para poder tener resultados y conclusiones valederas; y con base a esto mismo es recomendable que se realicen las pruebas de coagulación (TP, TTP, Plaquetas y fibrinógeno), para poder hacer correlación e integrar el diagnóstico de CID que en este trabajo no pudimos hacerlo ya que no se contó con los exámenes solicitados.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CONCLUSIONES.

De las 30 pacientes estudiadas en el presente trabajo encontramos diferencias clínicas demostradas entre el grupo de preeclampsia-eclampsia y embarazo normal.

No podemos concluir con nuestra población estudiada que no existen diferencias significativas en las concentraciones de Dímero-D, sin embargo los valores absolutos se encuentran en cifras diagnósticas y puede tratarse de un error estadístico de tipo II que depende precisamente del tamaño de la muestra.

Sugerimos, que además se realicen las pruebas de coagulación completas ya que son pacientes críticas con datos sugestivos de Fibrinolisis Secundaria.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANEXO I.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACION TITULADO: COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA EN LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA.

Por medio del presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: Coagulación Intravascular diseminada en la Preeclampsia-Eclampsia, registrado ante el comité local de investigación con número 026/99. El objetivo de este estudio es determinar y comparar la concentración de dímero-D plasmático en pacientes con preeclampsia-eclampsia y compararlo con los niveles plasmáticos del dímero -D en pacientes con embarazo normal; describir las disfunciones orgánicas que se asocian con niveles plasmáticos elevados de dímero-D en estas pacientes. Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Permitir la toma de 5 cc de sangre periférica.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Dolor en el sitio de venopunción.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

México, D.F., a de 2001.

Nombre y firma de la paciente

Nombre del investigador

Testigo

Testigo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Briones GJC, Díaz de León PM, Gómez Bravo TE, Avila EF, Briones VCG, Urrutia TF. Protocolo de manejo en la preeclampsia-eclampsia estudio comparativo. *Cir Ciruj* 1999; 67:4-10.
2. Briones GJC, Díaz de León PM, Gómez Bravo TE, Avila EF, Leguizamo MJA, Briones VCG, Urrutia TF. Disfunción orgánica múltiple en obstetricia. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 1998; 12(3): 107-110.
3. Velasco MV, Navarrete HE, Cardona PJA, Madrazo NM. Mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS (mex)* 1997; 35(6): 451-456.
4. López Llera MM, Espinosa MML, Díaz de León PM, Rubio LG. Abnormal coagulation and fibrinolysis in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124:681-686.
5. Weiner CP, Kwaan HC, Yu CH, Paul M, Burmeister L, Hauck W. Antitrombin III Activity in Women with Hypertensión During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65:301-306.
6. Kelton JG, Hunter DJS, Neame PB. Platelet Function defect in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1985; 65:107-109.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7. Teraot T, Maki M, Ikenone T, Gotoh K, Murata M, Iwasaki H, Shibata J, Nakabayashi M, Muraoka M, Takeda Y, Sakamoto S, Kabayayashi T, Imain N, Oda H, Sameshima H. The relationship Between Clinical Signs and Hypercoagulable State in Toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 31:74-85.
8. Ho ChH, Yang ZL. The predictive value of the hemostasis parameters in the Developments of preeclampsia. *Thrombosis and Haemostasis* 1992; 62(2):214-218.
9. Cadroy Y, Granjean H, Pichon J, Desprats R, Barrebi A, Fournie A, Boneu B. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and preeclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 70:33-39.
10. Paternoster DM, Stella A, Simioni P, Girolami A, Plebani M. Fibronectin and antitrombin as markers of preeclampsia in pregnancy. *European Journal of Obstetrics &Gynecology and Reproductive Biology* 1996; 70:33-39.
11. Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. Markers of Intravascular Coagulation and Fibrinolysis in Preeclampsia: Association with intrauterine Growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:541-546.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12. Greenberg CHS, Devine DU, McCrae KM, Measurement of plasma fibrin D dimer Levels With the use of a monoclonal Antibody Coupled to latex Beads. *Am J Clin Pathol* 1971; 87:87:94-100.
13. Troffater K, Howell ML, Greenberg CHS, Hage ML. Use of the fibrin D dimer in screening for coagulation abnormalities in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73:435-439.
14. Rappaport VJ, Hirata G, Yap HK, Jordan SC. Anti-vascular endothelial cell antibodies in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:138-146.
15. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D dimer levels in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81:235-238.
16. Verdúzco RL, González PE, Manfrini MF López AB. Dimero-D en las diferentes etapas de la toxemia del embarazo estudio piloto. *Ginec. Obstet. Méx.* 1998; 66 : 77-80.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN