

FUNCIÓN PLAQUETARIA EN EL EMBARAZO Y DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

Gerardo Fernández* y María Díez-Ewald**

** Hospital Chiquinquirá. Maracaibo e ** Instituto de Investigaciones Clínicas. Apartado Postal 1151. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.*

RESUMEN

Se investigó la función plaquetaria de 35 mujeres durante los tres trimestres del embarazo y el puerperio; de 15 mujeres antes y durante 18 meses de estar recibiendo D-Norgestrel (0,15 mg)-etinilestradiol (0,030 mg) y de 15 mujeres que tenían un dispositivo intrauterino. También fué estudiado el efecto de cada uno de los tres estados en los sistemas de coagulación y fibrinólisis.

Se encontró que en el embarazo se producía un aumento significativo de la disponibilidad del factor plaquetario 3 y disminución de la agregación plaquetaria con epinefrina y de la velocidad de la agregación con ADP. Ningún cambio fué observado en la función plaquetaria de las mujeres de los dos grupos de anticoncepción.

Mientras en el embarazo se produjo un aumento considerable del Fibrinógeno, Factor VII, Factor VIII y productos de degradación de fibrinógeno y fibrina,

en los pacientes con anticonceptivos orales, solo se apreció un aumento de fibrinógeno después de 12 meses de estar bajo medicación; sin embargo el aumento no alcanzó la significación que hubo en el embarazo.

Ninguno de los tres grupos mostró modificaciones en las concentraciones de antitrombina III plasmática.

A la luz de los resultados se señala el poco efecto que los anticonceptivos usados producen en las pruebas de hemostasis, al contrario de lo que sucede en un embarazo normal.

INTRODUCCION

El efecto trombogénico atribuido a los anticonceptivos orales, es un tema que todavía está en discusión y que ha sido motivo de numerosos trabajos. La mayoría de las publicaciones coinciden en señalar que los anticonceptivos orales producen un estado de mayor coagulabilidad, debido al aumento de factores plasmáticos y a una disminución de la antitrombina III (10, 12, 14, 18, 28). Estos hallazgos son semejantes a los encontrados durante el embarazo (4) y en mujeres que usaban estrógenos no anticonceptivos (11), por lo que se sospechó que el contenido de estrógenos de las píldoras anticonceptivas, era el responsable de los trastornos tromboembólicos. Países como Inglaterra y Suecia, prohibieron el uso de anticonceptivos orales que contuviesen más de 50 ug de estrógenos, a pesar de que experimentalmente, no se hubiese demostrado una relación entre concentración de estrógeno y frecuencia de fenómenos tromboembólicos (9, 24).

La mayoría de los estudios realizados, tanto en el embarazo como en las mujeres que toman anticonceptivos orales, han sido encaminados al estudio de los factores plasmáticos de la coagulación o de los mecanismos de fibrinólisis, pero pocos se han hecho en relación a las plaquetas, a pesar de que ellas juegan un papel importante, tanto en el mecanismo intrínseco como en la etapa común del fenómeno de la coagulación, proveyendo el fosfolípido (factor plaquetario 3) que interviene con otros factores y calcio en la activación de protrombina. Los trabajos de Walsh y cols. (25, 26), sugieren un papel importante de las plaquetas en la fase de contacto.

Otras propiedades de las plaquetas son la adhesividad y la agregación, las cuales se ha demostrado que se encuentran aumentadas en pacientes

con problemas de isquemia y tromboembolismo (7). Durante la agregación plaquetaria, se liberan entre otras sustancias, el factor neutralizante de la heparina (factor plaquetario 4) que actúa como un protector del factor Xa, por lo que su determinación es importante cuando se sospechan problemas de hipercoagulación.

Por todas las consideraciones señaladas, quisimos saber que modificaciones de la función plaquetaria se suceden en mujeres que utilizan anticonceptivos orales con bajas dosis de estrógenos y si esas modificaciones son comparables a las que se suceden durante el embarazo normal. Como grupo de referencia estudiamos también mujeres, que como método anticonceptivo, utilizaban un dispositivo intrauterino (DIU).

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: Se estudiaron mujeres normales de clase media, de edades comprendidas entre 20 y 35 años, que se encontraban en el primer trimestre del embarazo o que iban a iniciar un método de planificación familiar.

Las pacientes eran cuidadosamente seleccionadas por el obstetra, a fin de descartar la existencia de cualquier enfermedad que pudiera interferir con la buena marcha del embarazo o que contraindicase el uso de anticonceptivos. Se realizó un estudio preliminar de 133 mujeres que se encontraban en el primer trimestre del embarazo y de 115 mujeres que iban a recibir un anticonceptivo compuesto por 0,15 mg de D-Norgestrel y 0,03 mg de Etinilestradiol (Minigynon, gentilmente cedido por los laboratorios Schering), o a quienes se les iba a colocar un dispositivo intrauterino (Lyppes). Las pacientes eran enviadas al laboratorio con la instrucción de no ingerir alcohol o medicamentos que interfirieran con la función plaquetaria, durante los diez días previos a la extracción de sangre. A cada paciente se le hacía una historia tendiente a descartar antecedentes personales o familiares de enfermedades hemorrágicas, cardiovasculares, endocrinas, etc. y se le asignaba el mismo número a la historia que a las muestras de sangre, este número era de acuerdo al orden de llegada, por lo que en cada visita tenían un nuevo número. De esta forma, al realizar los análisis de las muestras de sangre, no se sabía a quién pertenecían. Los resultados se archivaron hasta el final del estudio cuando se colocaron en su grupo correspondiente.

Las pacientes embarazadas acudían al final de cada trimestre de la gestación y a la sexta semana del puerperio; y las mujeres con método anticonceptivo, acudían para el estudio basal a los tres, seis, nueve, doce y dieciocho meses de haber comenzado el control de natalidad.

Extracción de sangre: La sangre se extraía en ayunas, mediante el sistema de doble jeringa plástica y aguja del tipo "mariposa" número 21. El contenido de la primera jeringa se utilizaba para estudio de la retracción del coágulo, conteo de plaquetas en sangre total y determinación de los productos de degradación de fibrinógeno y fibrina. La sangre de la segunda jeringa se colocaba en tubos plásticos que contenían citrato trisódico al 3,8% en cantidad de 1 volumen para 9 volúmenes de sangre, con el fin de obtener plasma para el resto de los estudios.

Se preparó plasma rico en plaquetas (PRP) por centrifugación a 150 g y a temperatura ambiente por 10 minutos y plasma pobre en plaquetas (PPP) mediante centrifugación a 1.500 g a 4°C, durante 20 minutos.

A cada paciente se le hicieron los siguientes estudios seriados:

Retracción del coágulo por un método semicuantitativo, que consiste en incubar la sangre en tubos de vidrio durante 1 hora a 37°C y observar la retracción del coágulo. El grado de retracción se anotó de una a cuatro cruces.

Contaje de plaquetas en el PRP y sangre, para ello se utilizó un método estándar con cámara de Neubauer y microscopio con contraste de fases.

Pruebas de función plaquetaria

Tiempo de sangría: Se realizó de acuerdo a la técnica de Ivy modificada por Mielke (13).

Factor plaquetario 3: Se midió la disponibilidad de este factor, siguiendo el método de Weiss (14) y ajustando el conteo plaquetario a $2 \times 10^5/\mu\text{l}$.

Factor plaquetario 4: Se midió en una forma indirecta por la capacidad del PRP en comparación con el PPP, de neutralizar una concentración de heparina conocida (15).

Agregación plaquetaria: Los estudios de agregación plaquetaria se realizaron en un agregómetro (Chrono-Log, Havertown Pa.) provisto de filtro rojo de 609 μm . Al PRP incubado a 37°C durante 1 minuto y con agitación constante a 1100 rpm, se le añadía el inductor y los cambios en la densidad óptica que se sucedían, eran registrados durante 5 minutos en un inscriptor adaptado al agregómetro y que desplazaba el papel a velocidad de 2 pulgadas por minuto. Como agentes inductores de la agregación se utilizaron epinefrina y adenosin-difosfato (ADP) a concentración final cada uno de $3 \times 10^{-6}\text{M}$. Además se utilizó también colágeno a concentra-

ción final de 7 $\mu\text{g/ml}$ de PRP. La agregación máxima se midió por el máximo porcentaje de disminución de la densidad óptica; y la velocidad inicial de la reacción se midió mediante el cálculo de la pendiente de la primera curva en un minuto.

Pruebas de coagulación y fibrinólisis

Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, se midieron mediante técnicas estándar.

Fibrinógeno: Se cuantificó el fibrinógeno funcionante utilizando la técnica de Clauss (5).

Factor VIII: La actividad pro-coagulante del factor VIII se midió de acuerdo al método de Rapaport (20) y utilizando como sustrato plasma deficiente congénito, y plasma de 16 donantes normales como control.

Factor VII: La actividad se midió siguiendo la técnica de Nemerson y Clyne, utilizando plasma bovino deficiente (Sigmachem Co) y plasma normal.

Monómeros de fibrina: Se midieron utilizando la técnica de Sanfelippo (23).

Productos de degradación de Fibrinógeno y Fibrina (PDF): Se utilizó un equipo comercial (Thrombo-Welcotest. Welcome Lab) que permite una determinación cuantitativa.

Antitrombina III: Se midió en PPP incubado a 56°C de acuerdo a la técnica de Biggs (3).

Se realizaron los siguientes cálculos estadísticos: Análisis de varianza, prueba de rangos múltiples de Student-Newman-Keuls y la prueba de Dunnett para comparar los subgrupos con su control (31). Prueba del X^2 .

RESULTADOS

En total se realizaron 564 estudios, pero al identificar los casos, 334 fueron descartados, por no haber cumplido a cabalidad con los controles periódicos; ya sea por aborto, enfermedades intermitentes, cambio de residencia o pérdida de motivación en el estudio. Los 230 estudios recuperados quedaron distribuidos en: 35 mujeres embarazadas; 15 mujeres

que tomaron la mezcla Norgestrel-Etinilestradiol (N-E); y 15 mujeres con DIU. En ningún caso se presentaron signos o síntomas que hicieran sospechar la presencia de problemas vasculares, cerebrales o cardíacos.

Plaquetas y su funcionamiento

El número de plaquetas se mantuvo en todos los casos en un rango de $2 \times 10^5/\mu\text{l}$ a $4 \times 10^5/\mu\text{l}$ y la retracción del coágulo fué normal en todos los casos, sin que hubiera modificaciones con las etapas del estudio.

En ninguno de los grupos se observaron modificaciones significativas en el tiempo de sangría, ni en el factor plaquetario 4 (Tabla I); sin embar-

TABLA I

PARAMETROS DE FUNCIONAMIENTO PLAQUETARIO EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO Y DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

	Tiempo de Sangría minutos $\bar{X} \pm \text{D.E.}$	Factor Plaquetario 3 segundos $\bar{X} \pm \text{D.E.}$	Factor Plaquetario 4 Indice de Actividad $\bar{X} \pm \text{D.E.}$
Embarazo			
1° trimestre	2,39 \pm 1,69	34,39 \pm 2,32	4,2 \pm 1,69
2° trimestre	2,92 \pm 1,50	33,64 \pm 1,57	3,9 \pm 1,53
3° trimestre	2,93 \pm 1,56	32,93 \pm 1,35	3,6 \pm 1,36
Puerperio	3,46 \pm 1,59	33,46 \pm 1,22	3,5 \pm 1,15
F (P)	0,563 (N.S.)	3,989 (< 0,01)	0,279 (N.S.)
Anticonceptivos			
Orales			
Previo al			
tratamiento	2,62 \pm 1,22	35,63 \pm 4,26	3,6 \pm 1,5
3 meses	2,75 \pm 1,40	36,53 \pm 4,23	3,8 \pm 2,3
6 meses	2,50 \pm 0,32	35,30 \pm 1,62	2,9 \pm 0,7
9 meses	2,85 \pm 2,00	33,46 \pm 0,96	3,3 \pm 1,7
12 meses	3,25 \pm 1,33	33,77 \pm 1,49	3,1 \pm 0,8
18 meses	3,92 \pm 1,23	33,65 \pm 0,94	3,3 \pm 0,9
F (P)	0,572 (N.S.)	1,030 (N.S.)	1,279 (N.S.)
Dispositivo			
Intrauterino			
Previo a la			
utilización	3,53 \pm 1,76	34,48 \pm 0,96	4,1 \pm 0,7
3 meses	4,62 \pm 1,50	34,33 \pm 1,04	3,4 \pm 0,9
6 meses	3,50 \pm 2,09	33,30 \pm 1,21	3,4 \pm 0,4
9 meses	3,42 \pm 2,63	35,28 \pm 1,11	4,1 \pm 1,3
12 meses	3,35 \pm 1,37	34,21 \pm 0,64	3,8 \pm 1,0
18 meses	4,50 \pm 1,00	34,51 \pm 0,46	4,3 \pm 0,9
F (P)	0,760 (N.S.)	1,186 (N.S.)	1,006 (N.S.)

go, en el grupo de embarazadas, se encontró un aumento de la disponibilidad del factor plaquetario 3, traducido por un menor tiempo de coagulación ($P < 0,01$). Como se puede observar en la tabla I, el tiempo más corto correspondió al tercer trimestre, el cual resultó significativamente diferente del primer trimestre ($P < 0,01$). En los grupos de anticonceptivos no hubo variación significativa de los valores basales en relación con el tiempo de utilización del método de planificación. Al comparar los resultados del factor plaquetario 3 en el tercer trimestre del embarazo y los del mismo factor a los 9 meses de estar consumiendo N-E o tener el DIU, se halló que en las embarazadas éste era significativamente más corto ($P < 0,001$).

La agregación máxima con epinefrina fué significativamente mayor en el puerperio que en el embarazo ($P < 0,001$); y lo mismo sucedió con la actividad inicial, cuando el inductor fue el ADP; en cambio cuando la agregación se indujo con colágeno, no se registraron modificaciones. En los grupos de anticonceptivos, la agregación se mantuvo igual durante todo el tiempo (Tabla II). Sin embargo, el análisis de varianza para los 9 meses de embarazo y 9 meses del uso de anticonceptivos, no dió una diferencia significativa (Tabla III).

Pruebas de coagulación y fibrinólisis

No se encontraron variaciones de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, ni en el grupo de embarazadas, ni en los grupos de anticonceptivos (Tabla IV). Tampoco hubo diferencia al comparar los tres grupos entre sí.

La concentración de fibrinógeno fue aumentando a medida que progresaba el embarazo, para volver a caer en el puerperio ($P < 0,001$); las diferencias significativas se registraron en el segundo y tercer trimestre ($P < 0,05$ y $P < 0,001$, respectivamente) con relación al primer trimestre y al puerperio. En las mujeres que ingerían N-E hubo un aumento significativo de la concentración de fibrinógeno a los 12 y 18 meses de estar recibiendo el tratamiento ($P < 0,05$), sin alcanzar los valores encontrados en el embarazo. El fibrinógeno en el grupo N-E fue significativamente mayor al del grupo DIU, a los 12 y 18 meses de su evaluación ($P < 0,05$).

El factor VIII solo resultó estadísticamente diferente en el grupo de embarazadas ($P < 0,001$), siendo mayor la diferencia en el segundo ($P < 0,05$) y tercer trimestres ($P < 0,001$).

La actividad del factor VII solo se cuantificó en un número reducido de casos (Tabla V) y se observó que, al igual que sucedió con el factor anti-

TABLA II
AGREGACION PLAQUETARIA EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO
Y DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

	Epinefrina		ADP		Colágeno	
	Agregación Máxima % X ± D.E.	Velocidad Inicial %/min X ± D.E.	Agregación Máxima % X ± D.E.	Velocidad Inicial %/min X ± D.E.	Agregación Máxima % X ± D.E.	Velocidad Inicial %/min X ± D.E.
Embarazo						
1° trimestre	84 ± 9	39 ± 17	82 ± 15	96 ± 7	85 ± 10	
2° trimestre	76 ± 9	42 ± 13	78 ± 11	90 ± 9	75 ± 12	
3° trimestre	81 ± 11	41 ± 15	82 ± 11	90 ± 12	83 ± 13	
Puerperio	90 ± 9	49 ± 20	88 ± 10	97 ± 5	86 ± 13	
F (P)	6,427 (<0,001)	2,052 (N.S.)	1,837 (N.S.)	8,528 (<0,001)	1,557 (N.S.)	
Anticonceptivos						
orales						
Previo al tratamiento						
3 meses	89 ± 10	48 ± 21	82 ± 13	96 ± 7	81 ± 14	
6 meses	85 ± 15	39 ± 21	81 ± 12	97 ± 7	89 ± 16	
9 meses	79 ± 11	39 ± 21	84 ± 11	92 ± 13	89 ± 10	
12 meses	91 ± 8	43 ± 24	90 ± 9	98 ± 3	88 ± 11	
18 meses	86 ± 10	54 ± 21	91 ± 9	98 ± 3	81 ± 13	
F (P)	93 ± 9	54 ± 20	91 ± 9	100 ± 0	---	
	1,046 (N.S.)	1,667 (N.S.)	1,463 (N.S.)	0,860 (N.S.)	0,640 (N.S.)	
Dispositivo						
Intrauterino						
Previo a la inserción						
3 meses	79 ± 11	46 ± 19	79 ± 9	92 ± 14	81 ± 12	
6 meses	89 ± 12	59 ± 17	83 ± 14	96 ± 7	80 ± 16	
9 meses	80 ± 13	40 ± 16	76 ± 11	94 ± 7	80 ± 19	
12 meses	91 ± 8	52 ± 24	91 ± 8	100 ± 0	84 ± 18	
18 meses	84 ± 14	71 ± 31	78 ± 15	94 ± 12	---	
F (P)	85 ± 10	41 ± 25	89 ± 16	100 ± 0	---	
	1,200 (N.S.)	1,282 (N.S.)	1,503 (N.S.)	0,701 (N.S.)	0,081 (N.S.)	

TABLA III

**FUNCION PLAQUETARIA A LOS 9 MESES DE EMBARAZO
Y 9 MESES DE USO DE ANTICONCEPTIVOS**

Grupo	Factor Plaquetario 3 Segundos $\bar{X} \pm D.E.$	Agregación Máxima con Epinefrina % $\bar{X} \pm D.E.$	Velocidad Inicial de Agregación con ADP %/min $\bar{X} \pm D.E.$
Embarazo	32,93 \pm 1,35	81 \pm 11	90 \pm 12
Anticonceptivos orales	33,46 \pm 0,96	91 \pm 8	98 \pm 3
Dispositivo intrauterino	35,28 \pm 1,11	91 \pm 8	100 \pm 0
F (P)	13,790 (<0,001)	1,090 (N.S.)	0,830 (N.S.)

TABLA IV

**PARAMETROS DE COAGULACION EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO
Y DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS**

	Tiempo de Protrombina Segundos $\bar{X} \pm D.E.$	Tiempo Parcial de Tromboplastina Segundos $\bar{X} \pm D.E.$	Fibrinógeno mg% $\bar{X} \pm D.E.$	Factor VIII Actividad % $\bar{X} \pm D.E.$
Embarazo				
1° trimestre	12,49	36,77	328	106,95
2° trimestre	11,96	37,23	370	122,46
3° trimestre	11,67	37,70	446	153,57
Puerperio	11,83	37,32	293	105,95
F (P)	1,65 (N.S.)	0,17 (N.S.)	1091,14 (<0,001)	35,83 (<0,001)
Anticoncep- tivos orales				
Previo al tratamiento	12,50 \pm 0,94	38,83 \pm 3,87	287 \pm 73	103 \pm 31
3 meses	12,10 \pm 0,61	37,98 \pm 5,69	299 \pm 81	101 \pm 29
6 meses	12,44 \pm 0,78	34,18 \pm 4,24	278 \pm 81	114 \pm 31
9 meses	12,48 \pm 0,99	37,95 \pm 3,37	283 \pm 43	121 \pm 35
12 meses	12,03 \pm 0,68	36,69 \pm 3,42	338 \pm 88	111 \pm 37
18 meses	12,44 \pm 0,60	37,45 \pm 3,27	340 \pm 31	94 \pm 44
F (P)	0,52 (N.S.)	1,753 (N.S.)	2,679 (<0,05)	0,496 (N.S.)
Dispositivo Intrauterino				
Previo a la Inserción	11,88 \pm 0,63	35,64 \pm 3,00	262 \pm 67	102 \pm 30
3 meses	11,48 \pm 0,35	35,35 \pm 3,01	282 \pm 83	120 \pm 41
6 meses	12,04 \pm 0,77	34,72 \pm 4,00	262 \pm 32	117 \pm 31
9 meses	12,25 \pm 1,10	34,90 \pm 3,57	272 \pm 64	112 \pm 23
12 meses	12,30 \pm 1,38	36,25 \pm 1,38	233 \pm 60	106 \pm 43
18 meses	12,43 \pm 1,05	35,03 \pm 3,33	262 \pm 78	—
F (P)	1,07 (N.S.)	0,166 (N.S.)	0,42 (N.S.)	0,99 (N.S.)

TABLA V

VARIACIONES DE LA ACTIVIDAD DEL FACTOR VII EN EL EMBARAZO Y DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

	Estudio Previo % de actividad $\bar{X} \pm D.E.$	3 meses % de actividad $\bar{X} \pm D.E.$	6 meses % de actividad $\bar{X} \pm D.E.$	9 meses % de actividad $\bar{X} \pm D.E.$	F	P
Embarazo		253 ± 54 (18)*	534 ± 65 (21)	614 ± 101 (24)	22,45	< 0,001
Anticonceptivos orales	124 ± 57 (8)	146 ± 34 (6)	182 ± 21 (5)	149 ± 42 (5)	1,94	N.S.
Dispositivo Intrauterino	111 ± 10 (5)	172 ± 31 (4)	119 ± 23 (4)	150 ± 49 (5)	2,34	N.S.
F	0,44	44,30	156,59	91,82		
P	N.S.	< 0,001	< 0,001	< 0,001		

* () número de casos

hemofílico, sufrió un aumento progresivo y significativo durante el embarazo ($P < 0,001$ para segundo y tercer trimestres en relación con el primero y $P < 0,05$ entre segundo y tercer trimestres). En las personas que usaron anticonceptivos, no hubo diferencia significativa en relación con el tiempo de utilización del método.

La presencia de monómeros de fibrina aumentó con el progreso del embarazo para caer en el puerperio ($P < 0,001$). Lo mismo sucedió con los PDF ($P < 0,001$), pero en este caso la frecuencia en el puerperio fué similar a la del primer trimestre del embarazo. En los grupos de anticonceptivos no se observaron variaciones significativas con el tiempo.

Ni en las mujeres embarazadas, ni en las que recibían N-E o tenían DIU fueron observadas modificaciones significativas de la actividad de Antitrombina III (Tabla VI).

TABLA VI

MONOMEROS DE FIBRINA, P.D.F. Y ANTITROMBINA III EN EL EMBARAZO Y EL PUERPERIO Y DURANTE EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

	Monómeros de Fibrina % de positivos	Productos de degradación de Fibrinógeno y Fibrina % de positivos	Antitrombina III % de actividad $\bar{X} \pm D.S.$
Embarazo			
1° trimestre	31,4	54,3	100,44
2° trimestre	45,7	85,7	100,83
3° trimestre	48,5	97,1	116,61
Puerperio	5,7	57,1	114,10
	$\chi^2 = 23,61$ $P < 0,001$	$\chi^2 = 20,02$ $P < 0,001$	$F = 1,89$ $P = N.S.$
Anticonceptivos orales			
Previo al tratamiento	33,3	33,3	110 \pm 34
3 meses	13,3	53,3	100 \pm 26
6 meses	33,3	33,3	102 \pm 28
9 meses	26,6	80,0	83 \pm 19
12 meses	26,6	60,0	102 \pm 17
18 meses	40,0	13,3	85 \pm 16
	$\chi^2 = 3,40$ $P = N.S.$	$\chi^2 = 6,59$ $P = N.S.$	$F = 1,293$ $P = N.S.$
Dispositivo Intrauterino			
Previo a la inserción	26,6	26,6	109 \pm 40
3 meses	53,3	40,0	93 \pm 19
6 meses	20,0	60,0	122 \pm 45
9 meses	26,6	33,3	168 \pm 17
12 meses	26,6	33,3	99 \pm 17
18 meses	6,6	33,3	84 \pm 15
	$\chi^2 = 8,8$ $P = N.S.$	$\chi^2 = 3,97$ $P = N.S.$	$F = 0,604$ $P = N.S.$

DISCUSION

Los resultados del presente trabajo indican que mientras que en el embarazo se producen cambios significativos en la función plaquetaria, como son: aumento de la disponibilidad del factor plaquetario 3 y disminución de la agregación plaquetaria en el segundo y tercer trimestres, en las mujeres que consumieron progestágenos con 30 ug de estrógenos, aunque se notaba una tendencia a aumentar la agregación hacia los últimos meses, el análisis de varianza no mostró diferencias significativas y los valores fueron similares a los del grupo que también practicaba el control de la natalidad, utilizando un dispositivo intrauterino. Estos resultados se oponen a los hallazgos de Renaud y Gaitheron (21) y los más recientes de Leef y col (13), quienes encuentran un notable aumento de la disponibilidad del factor plaquetario 3, en mujeres que ingerían anticonceptivos orales; sin embargo, el primer reporte se refiere a anticonceptivos con dosis altas de estrógenos; en el segundo trabajo no se indica concentración ni tiempo de utilización del anticonceptivo, ni las pacientes tenían un estudio previo.

El hallazgo de una menor agregabilidad plaquetaria en el segundo y tercer trimestre del embarazo, puede explicarse por el gran aumento de los PDF que se producen en estos dos trimestres y como es sabido, pueden inhibir la agregación plaquetaria.

En contraste con la mayoría de los trabajos (2, 8, 30), nosotros encontramos agregación normal con el uso de anticonceptivos orales, esta diferencia es explicable porque los trabajos que existen se refieren, en su mayor parte, al uso de píldoras con un contenido de estrógeno alto; por otro lado, los estudios que se han realizado, utilizaron mujeres diferentes como control y no a la misma paciente. La agregación normal hallada por nosotros, está de acuerdo con los resultados de Abbate y col (1), quienes encuentran en sus pacientes después de 6 ciclos de estrógenos-progestágenos, agregación plaquetaria normal, a pesar de que el progestágeno se combina con 50 ug de estrógenos. Sabra y Bonnar (22) encuentran que el D-Norgestrel con 30 ug de etinilestradiol parece producir menos efectos secundarios que las otras combinaciones de hormonas.

El aumento de la actividad coagulante encontrada en el embarazo, en el presente trabajo demostrada por el aumento del fibrinógeno, el Factor VIII y el Factor VII, está de acuerdo con los hallazgos de otros autores (4, 8, 29). Es de hacer notar que el aumento de algunos factores de la coagulación no se reflejó en un acortamiento de los tiempos de tromboplastina parcial o protrombina, lo cual es una muestra de la poca sensibilidad de estas pruebas, para indicar un estado de hipercoagulabilidad.

También estos cambios contrastan con los pocos hallazgos encontrados en los pacientes que tomaron los anticonceptivos orales, donde solo hubo un aumento de baja significación en la concentración de fibrinógeno. El alto porcentaje de monómeros de fibrina, acompañado de un aumento de PDF, indica que la hipercoagulabilidad del embarazo va acompañada de fibrinólisis compensatoria.

En contraste con otras publicaciones, nosotros no encontramos disminución de la actividad de antitrombina III, con el uso de anticonceptivos orales (6, 13, 17); una razón podría ser la señalada por Leef y col (13) quienes establecen que no es la antitrombina III plasmática, sino la sérica la que aumenta cuando hay hiperactividad plaquetaria; sin embargo, como se ha demostrado, en las pacientes con anticonceptivo tampoco había hiperactividad plaquetaria.

A la luz de nuestros resultados podemos decir que, mientras el embarazo produjo cambios significativos en el sistema hemostático de las pacientes, aumentando la actividad plaquetaria y la coagulabilidad sanguínea, el uso de N-E con solo 30 ug de estrógenos, no produjo cambios diferentes a los de una población que utilizaba dispositivo intrauterino como método anticonceptivo.

Estamos conscientes que no siempre los hallazgos de laboratorio son reflejo fiel de los cambios clínicos del paciente, y ello se demuestra en el hecho de que la mayoría de las mujeres embarazadas no tienen ningún problema de tipo hemostático, a pesar de tener lo que pudiera llamarse un estado de hipercoagulabilidad. Por la misma razón, el hecho de que las mujeres que consumieron el preparado D-Norgestrel (0,15 mg)-Etinilestradiol (0,030 mg), no hayan demostrado cambios apreciables en los estudios de laboratorio, no nos permite asegurar que en ellas no exista el riesgo de fenómenos tromboembólicos. Lo único que se puede afirmar es que, desde el punto de vista del laboratorio de coagulación, un embarazo normal implica más riesgos, que ingerir anticonceptivos orales con bajo nivel estrogénico durante 9 meses.

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los Laboratorios Schering por su generosa colaboración en el desarrollo de este trabajo, al proveernos los anticonceptivos orales. Al mismo tiempo queremos manifestar nuestro reconocimiento a los Sres. Carmen de Suárez, Trina de Oroño y Félix Jesús Quintero, por su ayuda técnica.

Este trabajo fue financiado totalmente por una subvención del Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia.

ABSTRACT

Platelet function in pregnancy and during use of contraceptives. *Fernández, G., Díez-Ewald, M. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151. Maracaibo, Venezuela).* *Invest Clín* 22(2): 95-110, 1981.— Platelet function parameters were investigated in 35 women every trimester of pregnancy and in late puerperium. The same parameters were studied in 15 women who were ingesting D-Norgestrel (0,15 mg)-etinilestradiol (0,03 mg) and 15 women using an intrauterine device. Modifications in the coagulation and fibrinolytic systems were also studied. A significant increase in the availability of platelet factor 3 and decreased platelet aggregation with epinephrine and ADP were found in the pregnant group. No such changes were detected in the contraception groups. The pregnant group also showed a progressive increase in coagulation factors activities (Fibrinogen, factor VII and factor VIII) and FDP. The women receiving oral contraceptives had a moderate increase in fibrinogen after 12 months of treatment. No other significant changes were detected in the contraception groups. Antithrombin III activity in plasma remained unchanged in all women studied. The above results suggest that during normal pregnancy there are more important hemostatic modifications than during the use of oral contraceptives with low doses of estrogens.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— ABBATE R, GENSINI S, FAVILLA S, BRUNI V et al: Prospective study of oral contraceptives effects on platelets and blood clotting. A preliminary report VII Int Cong Thromb Haemost. London, England, July 1979.
- 2— BIERENBAUM ML, FLEISCHMAN AI, STIER A, WATSON P, SOMOL H, NASO AM, BINDER M: Increased platelet aggregation and decreased high-density lipoprotein cholesterol in women on oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 134: 638-641, 1979.
- 3— BIGGS R: Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. 2nd Edit pag 713-715. Blackwell Scient Pub, Oxford 1976.
- 4— BONNAR J: Blood coagulation and fibrinolysis in human pregnancy. *Bibl Anat* 12: 58-63, 1973.
- 5— CLAUSS A: Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haemat (Basel)* 17: 237-243, 1957.
- 6— DETTORI AG: Haemostatic changes associated with hormonal contraceptive treatment. VII Int Cong Thromb Haemostat. London, England, July 1979.

- 7- DOUGHERTY JH: Platelet activation in acute cerebral ischaemia disease. *Lancet* I: 821-823, 1977.
- 8- DUGDALE M, MASI AT: Hormonal contraception and thrombo-embolic disease: effects of the oral contraceptives on hemostatic mechanism. A review of the literature *J Chron Dis* 23: 775-790, 1971.
- 9- EDGREN RA, STURTEVANT FM: Potencies of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 125: 1029-1038, 1976.
- 10- FEINSTEIN AR: Clinical biostatistic XX. The epidemiologic trohor, the ablative risk ratio, and "retrospective" research. *Clin Pharmacol Ther* 14: 291-304, 1973.
- 11- JICK H, DINAN B, HERMAN R, ROTHMAN K: Myocardial information and other vascular diseases in young women. Role of estrogens and other factors. *Jama* 240: 2548-2552, 1978.
- 12- JORDAN WM: Pulmonary embolism. *Lancet* II; 1146, 1961.
- 13- LEEF B, HENRUKSEN RA and OWEN WG: Effect of oral contraceptive use on platelet prothrombin converting (platelet factor 3) activity. *Thrombosis Res* 15: 631-638, 1979.
- 14- MEADLE TW, BROZOVIC M, CHAKRABARTIR, HOWARTH DJ, NORTH WRS, STIRLINGY: An epidemiological study of the hemostatic and other effects of oral contraceptives. *Brit J Haemat* 34: 353-364, 1976.
- 15- MIELKE CH, KANESHIRO MM, MAKER JA, WEINER JM, RAPAPORT SI: The standarized normal bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood* 34: 204-215, 1969.
- 16- NEMERSON Y, CLYVE L: An assay for coagulation factor VII using factor VII deplated bovine plasma. *J Lab Clin Med* 83: 301, 1974.
- 17- NEWMAN RL, SIRRIDGE M, BRINKMAN M, SHANON R: A study of blood coagulation parameters. *Am J Obstet Gynecol* 125: 108-114, 1976.
- 18- PETTITI DB, WINGERD J, PELLEGRIN F, RAMCHARAN S: Risk of vascular disease in women. *Jama* 242: 1150-1154, 1979.
- 19- RABY C: Hemorragias y trombosis pag 89-91 Edit Toray-Masson S.A., Barcelona, 1968.

- 20-- RAPAPORT SI, SCHIEFMAN S, PATH MJ, WARE AG: A simple, specific one stage assay for plasma thromboplastin antecedent (PTA) activity. *J Lab Clin Med* 51: 771-780, 1961.
 - 21-- RENAUND S, GAUTHERON P: Role of platelet factor 3 in the hipercoagulability induced by pregnancy and oral contraceptives. *Throm Diath Haemotah* 30: 299-306, 1973.
 - 22-- SABRA AMA, BONNAR J: Comparable effects of 30 & 50 μ g estrogen/progestogen oral contraceptives on blood clotting and fibrinolysis. VII Int Cong Thromb Haemostat. London, England, July 1979.
 - 23-- SANFELIPPO M, STEVENS DJ, KOENIG RR: Protamine sulphate test for fibrin monomers. *Am J Path* 56: 166-173, 1971.
 - 24-- SPEROFF L: Which birth control pill should be prescribed? *Fertil Steril* 27: 997-1008, 1976.
 - 25-- WALSH PN: Platelet coagulant activities and hemostasis: A Hypothesis. *Blood* 4: 597-605, 1974.
 - 26-- WALSH PN, ROGERS PH, MARDER VJ, GAGNATELHI G, ESCOVITS ES, SHERRY S: The relationship of platelet coagulant activities to venous thrombosis following hip surgery. *Brit J Haemat* 32: 421-437, 1976.
 - 27-- WEISS HJ, EICHELBERGER JW: Secondary thrombocitopathia: Pf3 in various disease states. *Arch Intern Med (Chicago)* 112: 827-834, 1963.
 - 28-- WESTERHOL B: Incidence of thromboembolism in oral contraceptive users in the United Kingdom and Scandinavia. *Sonderdrouch aus Sexualhormone und blutgerimaung. XIV Hamburger Symposium uber Blutgerinnung.* Marx R. and Thies H.A. Ed Schattauer Verlag. Stuttgart 1971.
 - 29-- WODZICKI AM, COOPLAND AT: Coagulation and the hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 129: 393-396, 1977.
 - 30-- ZAHAVI J, DREYFUSS F, KALEF M, SOFEOMAN N: Adenosine diphosphate induced platelet aggregation in healthy women with and without a combined and a sequential contraceptive pill. *Am J Obstet Gynecol* 117: 107-113, 1973.
 - 31-- ZAR JH: *Biostatistical Analysis.* Pag 41-53 and 130-158. William D McElroy and Carl P Swanson, ed Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs N.J. 1974.
-