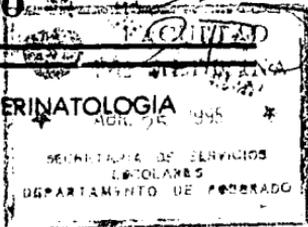




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11217
32

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



ACTIVACION DE LA COAGULACION EN LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA ACUDA DEL EMBARAZO

DR. SAMUEL KARCHMER
DIRECTOR GENERAL
PROVISORIO TITULAR

SECRETARIA DE SERVICIOS ESTADISTICOS DEPARTAMENTO DE POBLACION
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

EN LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE LUIS CASTRO LOPEZ

TUTOR: DR. HECTOR BAPTISTA GONZALEZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1995



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 está 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.

Dedicatorias

A Marisú:

por su apoyo y comprensión
por su amor incondicional

A mi familia:

por enseñarme a luchar por la
verdad

A Dios:

porque creo en él

A mis maestros:

**Dr. Samuel Karchmer
Dr. Carlos Quesnel
Dr. Ernesto Castelazo
Dr. Sergio Valenzuela**

**Al Instituto Nacional de
Perinatología:**

**por haberme brindado la
oportunidad de mi superación
académica y personal**

Mi especial agradecimiento para:

**Dr. Héctor Baptista y Fanny
Rosenfeld por su valiosa
colaboración en la realización del
presente trabajo de investigación**

Índice

| | |
|---------------------|----|
| Introducción | 1 |
| Capítulo 1 | |
| Marco teórico | 3 |
| Capítulo 2 | |
| Material y Métodos | 18 |
| Capítulo 3 | |
| Resultados | 24 |
| Capítulo 4 | |
| Discusión | 40 |
| Conclusiones | 43 |
| Bibliografía | 44 |

Introducción

INTRODUCCION

Los padecimientos hipertensivos que complican la gestación, continúan siendo uno de los capítulos más interesantes de la obstetricia. Numerosas han sido las investigaciones referentes a su etiología, manejo y clasificación sin existir en la actualidad un criterio internacional aceptado en ninguno de los tres aspectos.

La preeclampsia es una entidad que tiene rasgos patológicos distintivos, como lo son las resistencias vasculares incrementadas, este espasmo es debido a una exagerada respuesta vascular a catecolaminas, angiotensina II y muy posiblemente a una alteración en el balance de la producción de prostaglandinas a nivel endotelial. Además se debe considerar que exista afectación a todos los órganos del cuerpo y esto traduce un agravamiento progresivo del daño que produce la toxemia en la economía, y si se considera que la historia natural de la evolución de la preclampsia es hacia 2 caminos, uno hacia síndrome caracterizado por anemia hemolítica microangiopatía y signos marcados de alteración hepática y de la coagulación. El otro camino al que hace alusión es la progresión de la preclampsia a su etapa convulsiva llamada Eclampsia que es causa de hemorragia cerebral y consecuentemente de mortalidad y que requiere de la terminación del embarazo.

No son muchos los logros en cuanto al descubrimiento de una etiología sobre la causa desencadenante de que algunos pacientes durante el segundo y tercer trimestre del embarazo presenten esta patología de altas repercusiones perinatales en la obstetricia; sin embargo la tendencia actual más que el descubrimiento de la etiología es el poder predecir que pacientes presentarán preclampsia durante la gestación, de tal manera que se pueda iniciar un tratamiento profiláctico adecuado y mejorar la evolución perinatal de estos pacientes.

Alguno de los marcadores predictivos que se han utilizado son los activadores endoteliales del sistema Fibrinogeno-fibrinolisis, demostrándose en algunos trabajos que existen ciertos cambios en el sistema Fibrinogeno-fibrinolisis semanas antes de que se haga manifiesta la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

Capítulo 1

MARCO TEORICO

Aspectos históricos

La preclampsia es una enfermedad de la que se tiene conocimiento desde la época de auge de los Chinos y Egipcios, en la cual se enfatizaban los peligros para la vida del niño y de la madre cuando ocurren crisis convulsivas.

Hipócrates también hace mención de los riesgos a que se encuentran expuestas las embarazadas que presentan cefálea, convulsiones y somnolencia. 1-2

Moriceau en 1694 menciona que la mortalidad de la madre y el feto, es mayor cuando la madre no recobra la conciencia entre cada crisis convulsiva, tienen las primigestas mayor riesgo de convulsionar. Las convulsiones son más peligrosas durante el embarazo que las que se presentan justo antes del nacimiento, siendo aún de mayor riesgo, si el feto se encuentra muerto, recomendando como tratamiento una terminación rápida del embarazo, ya que las convulsiones finalizaban después del nacimiento ya diferenciaba entre epilepsia y eclampsia. 3

Por primera vez, se sugirió la posibilidad de un estado de hipercoagulabilidad vinculado con preclampsia y eclampsia en un estudio histopatológico de especímenes tisulares que contenían depósitos de fibrina en la microcirculación a principios del siglo XX.

También en este período se informó de la formación de trombos en las zonas perpartales del hígado de pacientes que murieron por eclampsia. Desde entonces varios investigadores utilizando microscopía de luz y electrónica, han identificado datos histopatológicos característicos de trombos de fibrina y plaquetarios en diversos órganos de pacientes preeclámpticos que incluyen hígado, cerebro, suprarrenales, pulmones, corazón, bazo y riñones. 4-5

Una combinación de microscopía de fluorescencia y electrónica facilitó la identificación de depósitos de fibrina como capas granulares subendoteliales sobre la membrana basal del glomérulo renal y en la zona periportal del hígado. ⁶

A partir de 1920, es bien sabido que la preeclampsia puede vincularse con trombocitopenia, sobre todo en pacientes con hemólisis. Se describen 3 casos de eclampsia relacionada con tiempos de hemorragia y trombina prolongados así como con trombocitopenia. Además se encontró que 22 preeclámplicas en quienes había un tiempo de trombina prolongado y trombocitopenia, éstas constituían las anomalías de la coagulación más frecuentes.

Varios investigadores identificaron cambios en diversos factores de la coagulación, activación del sistema fibrinolítico y de plaquetas, vinculados con preeclampsia y eclampsia. Es más, hay datos de daño endotelial en estos pacientes, que quizá tampoco tengan participación significativa en la formación de fibrina. Así, tal vez ocurra inicio de la cascada de la coagulación con formación de fibrina en la microcirculación, secundaria a lesión endotelial que aparece en la respuesta a vasoespasmo. ⁷

Coagulación en el embarazo normal

El embarazo tiene diversos efectos sobre el sistema de coagulación, que en conjunto se han comparado con un estado de coagulopatía intravascular diseminada compensada crónica. Aún no se comprende por completo la fisiología de estos cambios. Son los factores que en el embarazo aumentan el Fibrinógeno y los factores VII VIII, antígeno del factor VIII, factor Von Willerbrand del factor VIII, y factores X y XII. El fibrinógeno se incrementa casi al doble de las cifras normales a las 20 semanas de gestación y se mantiene elevado todo el embarazo. El factor VII parece a más del 200% en el segundo trimestre y también se mantiene alto en el tercero. Todos los componentes del factor VIII se incrementan durante el embarazo, con un máximo en el tercer trimestre. El Factor X puede aumentar en 200% en el tercer trimestre y las cifras del Factor XII

quizá se eleven en la segunda mitad de la gestación. Los factores XI y XIII disminuyen durante el embarazo, ambos llegan al 70% de la cifra normal en el tercer trimestre. También hay un incremento del Fibrinopeptido A durante el embarazo. 8

Los efectos del embarazo en otras proteínas plasmáticas como los factores II, V y IX, precalicreina y cinicógeno están en discusión, aunque no se han observado cambios significativos.

En relación a las plaquetas se ha observado una leve disminución durante los dos primeros trimestres y un ligero incremento a partir de la semana 32 de gestación. La concentración del inhibidor de la proteasa serina, antitrombina III no varía durante el embarazo. 9

Otro modulador de la generación de trombina que no se altera durante el embarazo es la proteína C que promueve fibrinolisis y limita la coagulación por medio de la degeneración del Factor V activado y VIII activado y por medio de estimulación de la célula endotelial convierte el activador plasminógeno.

La degradación de productos de Fibrina o de Fibrinógeno es el resultado de plasmina activada. Estos productos tienen durante el embarazo la mitad de vida. 9 10 11

Coagulopatía en la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo

La preclampsia es una enfermedad multisistémica en la embarazada, que tiene alteraciones hematológicas bien definidas, debido a la asociación de signos en relación con la activación de la cascada de coagulación y un incremento en la sensibilidad de los agentes vasopresores. Se ha propuesto que la célula endotelial vascular materna su actuación es crucial para desencadenar preeclampsia. 12

Una de las alteraciones en el sistema de coagulación que se ha observado es la disminución de las plaquetas. Estudios realizados por Redman han demostrado

que casi el 10% de las mujeres con preeclampsia severa y eclampsia presentan trombocitopenia, pero solo un porcentaje muy pequeño desarrollan sangrado sintomático.

Sin embargo, existe evidencia subclínica de coagulopatía de consumo en los pacientes con preeclampsia. Una disminución del número de plaquetas es uno de los signos de laboratorio que más tempranamente se manifiesta. Estos cambios ocurren frecuentemente antes de que se manifieste clínicamente la enfermedad. 14 15

No se conoce en detalle la fisiopatología básica del síndrome en cuestión, pero al parecer en mujeres preeclámpicas susceptibles la anemia hemolítica microangiopática es consecuencia del vasoespasmo segmentario intenso, alteración que a su vez induce daño del endotelio.

En respuesta a la lesión endotelial con "descubrimiento" de la membrana basal subyacente, las plaquetas se adhieren en número creciente al área afectada y muestran activación. Conforme son sustraídas de la circulación general, surge trombocitopenia cada vez mayor. Se desconoce el elemento que desencadena y acelera este proceso en fecha tardía de su evolución.

Sin embargo, conforme empeora el cuadro incitado por las plaquetas, hay depósitos cada vez mayores de fibrina para reparar los microvasos lesionados. Una vez que el número de plaquetas ha disminuido a menos de 80,000 células/ μ l, un porcentaje mayor de mujeres con el síndrome muestra signos de consumo acelerado de fibrina y coagulación intravascular diseminada. 16

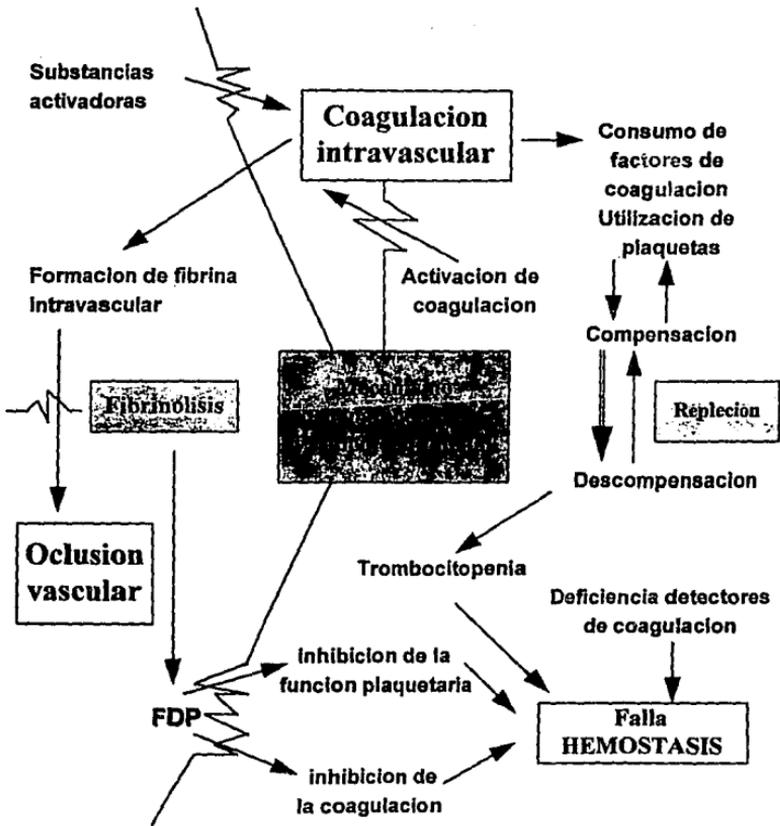
Solamente en casos muy avanzados y muy graves del síndrome, en que el número de plaquetas es menor de 50,000 células/ μ l y la deshidrogenasa láctica excede de 600 UI/L, los estudios clínicos de laboratorio como la medición de fibrinógeno y productos de degradación de fibrina se vuelven anormales, a veces con moderada prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial. Se observa tiempo parcial de tromboplastina activada, protrombina y de coagulación o los tres en menos del 20% de las pacientes. A menudo estos cambios en los análisis

de laboratorio ocurren en forma secundaria a otros trastornos vinculados, como coagulación intravascular diseminada. A menudo se obtienen resultados negativos de estas pruebas de laboratorio porque las valoraciones del tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina son efectos masivos de las vías intrínseca y extrínseca. Se requiere una disminución significativa de la actividad de factores para prolongar cualquiera de esas pruebas y ninguna se modifica mucho por una cifra anormal de plaquetas. 17 18

La activación de la vía intrínseca puede estar alterada en la preeclampsia. Se encontró un tiempo de protrombina acelerado en preeclámpicas, relacionado con cambios en el fibrinógeno y los factores II, V, y X. Por lo tanto, la vía común parece ser hipercoagulable en la preeclámpica.

Se han encontrado cambios en la actividad de la coagulación plasmática de todos los factores de la vía intrínseca y se sugiere que la activación de esta vía puede ser importante en la patogenia de la preeclampsia. Sin embargo se desconoce el mecanismo preciso de esta activación. El daño endotelial quizá facilita la activación del factor XII por exposición del tejido subendotelial. 20

El producto final de la cascada de la coagulación es la formación de fibrina. La plasmina facilita la fragmentación de fibrinógeno en dos moléculas las porciones D y E. Por acción de la trombina se liberan fibrinopeptidos A y B, y la fibrina se fragmenta finalmente hasta dímero D. La proteasa plasmina segmenta la fibrina para producir FDP, X, Y, D, y E. Un incremento de cualquiera de estas sustancias refleja generación de trombina y conversión de fibrinógeno en fibrina. Las concentraciones de productos de degradación de la fibrina sérica están elevadas en el embarazo normal. Este hallazgo se acentúa en la preeclámpica grave o eclámpica. Estudios realizados en pacientes con preeclampsia han demostrado que las cifras de fibrinógeno plasmático estaban disminuidas. Estos investigadores encontraron una reducción significativa del número de plaquetas y aumento de FDP y fibrina soluble plasmática en pacientes con embarazos normales en el tercer trimestre. La única diferencia significativa en las preeclámpicas con respecto al grupo control fue un descenso de la cifra de fibrinógeno en el grupo con preeclampsia grave, hallazgo que sugiere la formación de fibrina.



De manera similar, las anomalías de coagulación se estudiaron en preeclampsia utilizando un anticuerpo monoclonal para detectar dímeros D. La presencia de dímero D se correlacionó con aumento de las FDP y una cifra plaquetaria menor a 100,000/ μ l. En la mujeres sin el dímero D 66% tenían FDP menor a 10 mg/dl, y 80% presentaron cifras plaquetarias mayores a 100,000/ μ l. Por el contrario las positivas para dímero D tuvieron elevación notoria de la presión arterial mayor proteinuria y pruebas de función hepática más anormales.²¹⁻²²

Uno de los factores de coagulación en los cuales se ha observado en la preeclampsia es el factor VIII que indica formación de trombina. Puede ocurrir en forma secundaria al daño endotelial celular con liberación subsiguiente del antígeno del factor VIII. Una mayor razón entre antígeno relacionado con el factor VIII y la actividad del factor VIII se observó en preeclámplicas con mayores cifras en estados proporcionalmente más avanzados de la enfermedad.

El cambio en el factor VIII en la preeclampsia tal vez refleje generación de trombina. El aumento en la razón antígeno del factor VIII/ complejo en pacientes destinadas a presentar preeclampsia precedió al descenso de la cifras de antitrombina III que es el principal inhibidor de complejos irreversibles que causan coagulación con diversos factores de ésta. El incremento de su formación se vincula a la activación de la coagulación. Un descenso de la concentración de antitrombina III indica mayor unión de trombina secundaria a incremento en su generación. Teóricamente el consumo crónico de antitrombina III llevaría a un descenso de sus concentraciones circulantes, algo que se observa en las pacientes con preeclampsia y eclampsia. 24-25

La causa del decremento de antitrombina III asociada con preeclampsia todavía no es bien conocida, existen varias posibilidades. La primera es que antitrombina III es el principal inhibidor *in vivo* de la generación de trombina y su reserva funcional se reduce durante el embarazo, la disminución de los niveles de antitrombina III puede representar incremento en el consumo dada por la aceleración de la actividad de la cascada de coagulación. Segundo, la reducción puede depender del decremento en la síntesis hepática. Tercero, puede reflejar pérdida extrínseca como sucede en pacientes no embarazadas con síndrome

netrótico y cuarto, el descenso puede ser producto del desencadenamiento del catabolismo relacionado con el sistema de coagulación. Sin embargo otros autores sugieren que las plaquetas tienen un rol importante en la genesis de la preeclampsia .Se ha sugerido un mecanismo para la hipertensión en la preeclampsia en el cual la activación plaquetaria y la serotonina son el pivote.²⁶

Ocurre trombocitopenia en casi 15% de las pacientes con preeclampsia y eclampsia, a veces sin evidencia de coagulopatía. Hay varios mecanismos probables para explicar la disminución en el número de plaquetas. Primero, quizás esto ocurra después de la generación de trombina en presencia de complejos inmunitarios circulantes y rotura vascular. Segundo, tal vez contribuya un aumento en la aglutinación y agregación plaquetarias. Tercero, se ha señalado un mecanismo inmunitario en una paciente cuyas plaquetas se aglutinaron *in vitro* en presencia de su suero cuando fue preincubado con células placentarias. Así las plaquetas quizá participen en un fenómeno inmunitario en algunos casos de preeclampsia. Puede ocurrir aglutinación plaquetaria y acentuación del proceso de coagulación. Sin embargo, el suero de las pacientes, 60 días postparto, no aglutinaria plaquetas cuando se combinara con células placentarias.²⁷

Se estudió la función plaquetaria de manera prospectiva en 61 preeclámpticas y 24 mujeres sanas del grupo control. Ocurrió trombocitopenia en 50% de las pacientes con preeclampsia y se asoció con disfunción cualitativa de plaquetas reflejada por un aumento del tiempo de coagulación y disminución en la síntesis de tromboxano A₂. Hubo un incremento de inmunoglobulina G que podría participar en un mecanismo inmunitario²⁸.

Es cuestionable si la inmunoglobulina unida a plaquetas es producto del depósito de anticuerpos autorreactivos o complejos inmunitarios. De manera similar, la activación de plaquetas en sitios de lesión microvascular puede llevar a la exteriorización de inmunoglobulina G y otras proteínas en los gránulos alfa de las plaquetas, con una mayor expresión de receptores plaquetarios F₂¹⁹.

La activación plaquetaria en la preeclampsia es sugerida por la disminución que se observa en las cifras de éstas, el aumento de su agregación y la mayor

liberación de betatromboglobulina y otros factores plaquetarios. En un estudio de 14 pacientes con preeclampsia, se informó de un incremento notorio en la liberación plaquetaria de betatromboglobulina, y hubo un tiempo de producción de plaquetas más breve, compatible con una menor vida media. También, reflejo de la población más joven de plaquetas en estas pacientes, fue la presencia de megatrombocitos hallazgo que indica activación plaquetaria localizada y secundaria a lesión vascular que con toda probabilidad ocurre en el lecho placentario ²⁹.

En otro estudio, la cifra de plaquetas, la presencia de agregados plaquetarios circulantes y la agregación plaquetaria *in vitro* se estudiaron en un grupo de pacientes con preeclampsia, hipertensión crónica o ausencia de signos de cualquiera de estos dos trastornos. Las mujeres con embarazos normales tuvieron una cifra mucho menor de plaquetas y aumento de los agregados plaquetarios circulantes, así como hipercoagulabilidad *in vitro* en comparación con sujetos del grupo de control sin embarazo. Sin embargo no hubo diferencia en los subgrupos de embarazadas, que sugirieran que la disfunción plaquetaria pudiera no estar aumentada en la preeclampsia. ³⁰

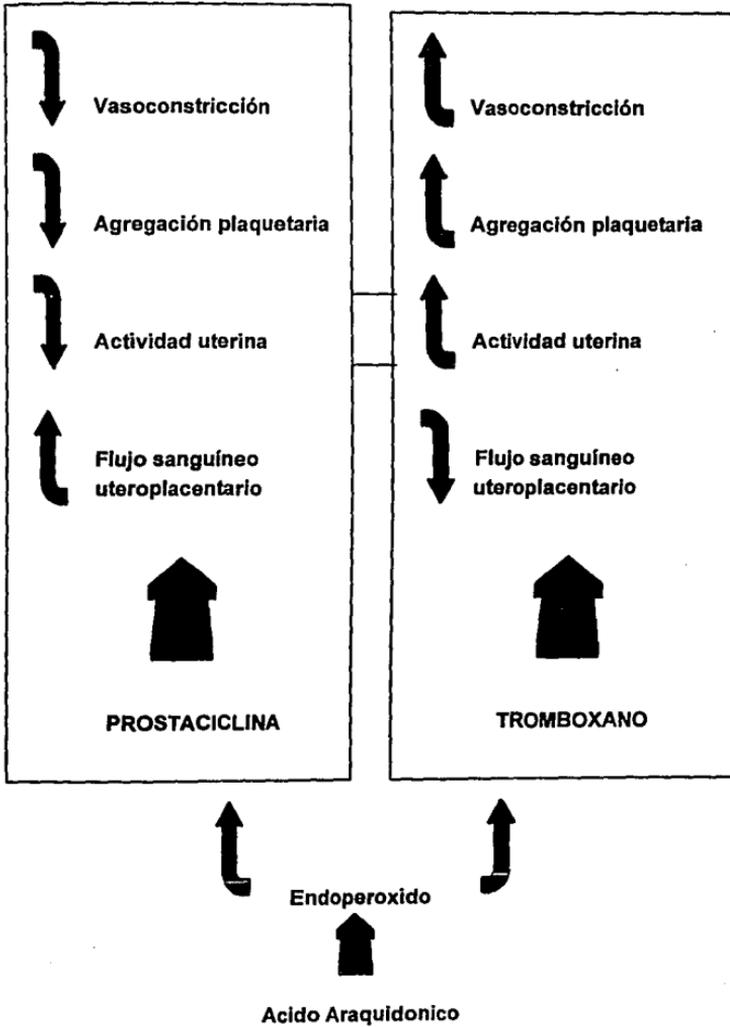
Para mostrar activación plaquetaria aumentada se cuantificó el factor activador de plaquetas (PAF) mediante un mecanismo mediado por receptores, que produjo agregación plaquetaria y liberó el contenido de las plaquetas. Se encontró una disminución significativa en la inhibición de la actividad del PAF en el suero de preeclámpticas, pero no en las embarazadas del grupo control. Así, un defecto de la preeclampsia es la inhibición sérica de la agregación plaquetaria inducida por PAF, que quizá contribuya a las anomalías en la activación plaquetaria. Es más, la disminución del potencial de inhibición sérica de la actividad de PAF en la preeclampsia quizá potencie este efecto ³¹.

La sensibilidad plaquetaria a un análogo del prostaciclina es modificada por diferentes estados patológicos en el embarazo. Se comunicó una disminución del 49% en la sensibilidad plaquetaria a un análogo de prostaciclina en las preeclámpticas. Aunque la menor sensibilidad también puede encontrarse en diabéticas embarazadas, este hallazgo sugiere un aumento de coagulabilidad y

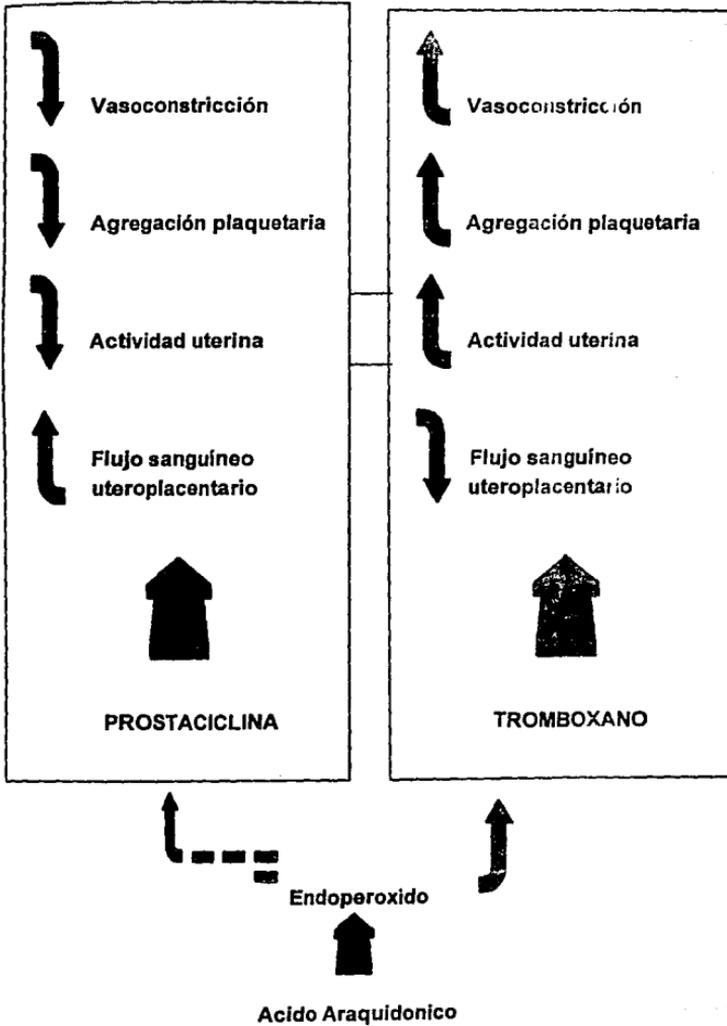
agregación plaquetaria en la preecláptica. La producción de prostaciclina en una embarazada aumenta en comparación con lo normal, y las pacientes con preeclampsia tienen una alteración en la producción de prostaciclina. Así, parece que las plaquetas de embarazada tienen menor reacción a la inhibición inducida por prostaciclina, que las de control sin embarazo. Es más, en el estado patológico de la preeclampsia, la sensibilidad plaquetaria a análogos de prostaciclina disminuye todavía más. Junto con estos hallazgos, probablemente tienen una participación importante en la fisiopatología hemodinámica y de la coagulación en la preeclampsia³².

Las gráficas ilustran una comparación del balance de la acción biológica de prostaciclina y tromboxano en embarazo normal contra incremento del imbalance del incremento de tromboxano y decremento de prostaciclina en la preeclampsia.

EMBARAZO NORMAL



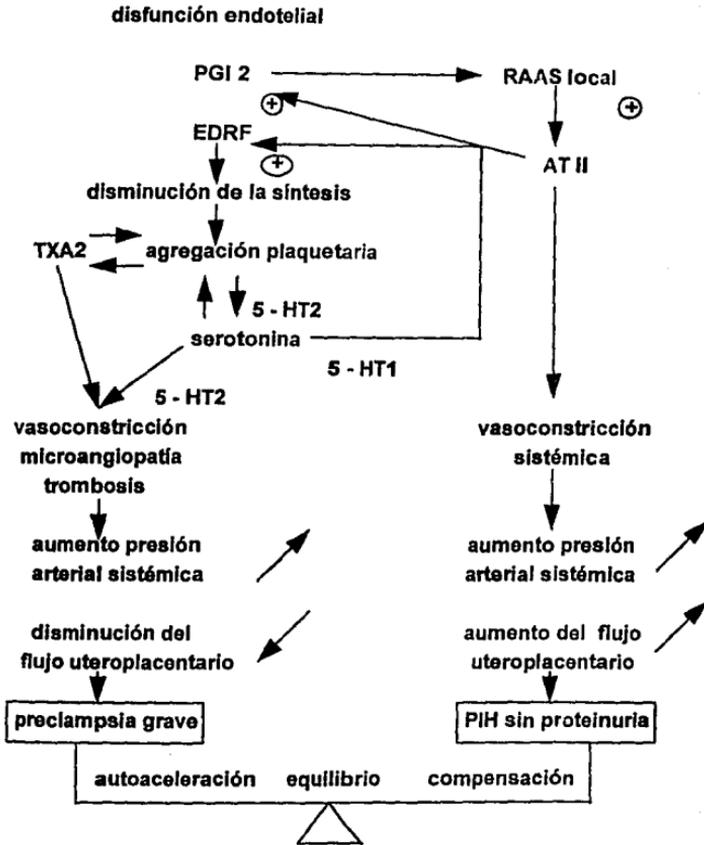
PREECLAMPSIA



Otros componentes de la coagulación que se han estudiado son la proteína S y la proteína C.

Gilabert en un estudio realizado en 20 pacientes con preeclampsia y grupo control de embarazadas normales encontró que en la proteína C y en la proteína S se encuentran valores normales, y sin embargo encontró una disminución en los niveles normales de proteína C, encontrando mas acentuados estos valores en pacientes con preeclampsia severa.

PATOGENIA DE LA PREECLAMPSIA



Objetivo General

Describir la activación de la coagulación en pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

Objetivos Específicos

- Describir el comportamiento de la activación de la coagulación en pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo en relación a factores de riesgo.
- Valorar la utilización de pruebas específicas de activación de la coagulación como método de Estudio en la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.
- Comparar la activación de la coagulación en pacientes con embarazo normal en relación a pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

Capítulo 2

Material y Métodos

Se efectuó en el Instituto Nacional de Perinatología (INPER), un estudio prospectivo longitudinal del 1o de septiembre de 1993 al 1o de septiembre de 1994 con el fin de describir y comparar la activación de la coagulación en pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

Para tal fin se tomó un grupo de 30 pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo y se comparó con un grupo control de 30 pacientes con embarazo normal, tomadas al azar.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con embarazo mayor a 24 semanas de gestación sin importar edad gestacional con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, en el INPER.
- Pacientes con embarazo gemelar mayor a 24 semanas de gestación sin importar edad gestacional con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.
- Pacientes con embarazo normal mayor de 24 semanas de gestación sin importar edad gestacional.
- Pacientes con embarazo gemelar mayor de 24 semanas de gestación sin importar edad gestacional.
- Pacientes que no se encuentran dentro de criterios de exclusión.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica.

- Pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune.
- Pacientes tratados con anticoagulantes.
- Pacientes con diagnóstico de cardiopatía.
- Pacientes con diagnóstico de trombosis previa.
- Pacientes con enfermedad hemolítica.
- Pacientes con enfermedad hepática.
- Pacientes con diagnóstico de leucemia.
- Pacientes en tratamiento con quimioterapia.
- Pacientes inmunodeprimidos cual fuere la causa.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional.

A todos los pacientes se les asignó un factor de riesgo que va del 0 al 8 de acuerdo a la siguiente tabla:

- Primigravidas 6 a 8 veces mas susceptibles de presentar toxemia
- Antecedente de preeclampsia pacientes con antecedente de preeclampsia presentan recurrencia o toxemia sobreagregada en un 25%
- Herencia la tendencia a la preeclampsia es congénita
- Embarazo gemelar 5 veces mas riesgo de presentar preeclampsia.
- Hipertensión transitoria.

- Diabetes.
- Hidrops fetalis.
- Obesidad.
- Polihidramnios.

Las pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva se clasificaron de acuerdo a las normas del Instituto Nacional de Perinatología.

- 1 Enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (aparición después de la semana 20 de gestación)
 - 1.1. Preeclampsia.
 - 1.1.1 Leve
 - 1.1.2 Severa
 - 1.2 Eclampsia
- 2 Enfermedad vascular crónica hipertensiva con embarazo (hipertensión esencial).
 - 2.1 Sin toxemia aguda agregada.
 - 2.1.1 Hipertensión comprobada antes del embarazo
 - 2.1.2 Hipertensión descubierta durante el embarazo (antes de 20 semanas de gestación).
 - 2.2 Con toxemia aguda sobreagregada.

3 Recurrente.

4 Toxemia no clasificada.

Preeclampsia leve.

(2 o más de los siguientes signos)

- Presión sistólica de 140mm hg o mas.
- Elevación de la sistólica 30mm hg o mas de lo habitual.
- Presión diastólica de 90mm hg o mas.
- Elevación de la diastólica 15mm hg o mas.
- Presión arterial media por arriba de 106mm hg.
- Proteinuria menor de 3gr/lt.
- Edema persistente de extremidades o cara.

Preeclampsia severa

(2 o más de los siguientes signos)

- T/A sistólica de 160 mm hg o mas.
- T/A diastólica de 110mm hg o mas
- Proteinuria mas de 3gr/litro.
- Edema acentuado.
(cuando este presente uno de los siguientes signos)
 - Sistólica de 180mm hg o mas
 - Proteinuria de 5gr/lt o mas.
- Edema generalizado.
- Eclampsia
- Presencia de convulsiones o coma.

Variables de estudio

Las variables que se incluyeron se dividieron en variables independientes y dependientes.

Variables Independientes

- **Edad materna:** Tomada en años cumplidos en la fecha de resolución del embarazo.
- **Edad gestacional:** Tomada a partir de la fecha de la última menstruación hasta el día en que se realizó la interrupción del mismo, tomada en semanas completas y días. En caso de edad gestacional incierta fué tomada la edad gestacional reportada por Capurro.
- **Antecedentes reproductivos de la paciente:** Para la determinación de las gestaciones previas, se realizó una entrevista directa a la paciente en el momento de realizar la historia clínica y apertura del expediente en el Instituto o bien a su ingreso por el servicio de urgencias en pacientes que acudieron por primera vez al hospital.
- **Patología de base materna:** Toda aquella entidad nosológica que padeciera la madre durante el embarazo ya sea de manera crónica o aguda, que tuviera alguna repercusión sobre el mismo.
- **Vía de resolución:** De acuerdo a la vía de nacimiento se valoró en vaginal o abdominal.
- **Condiciones del recién nacido:** Se hizo de acuerdo a las normas del Instituto Nacional de Perinatología de acuerdo al apgar al minuto:
 - 0-3 Asfixia severa
 - 3-5 Asfixia moderada
 - 6-10 Recién nacido vigoroso.

- **Peso del recién nacido:** medido en gramos al momento del nacimiento.

Variables Dependientes

A todas las pacientes se les realizaron las siguientes pruebas de laboratorio, previo consentimiento firmado. Estas pruebas se realizaron antes de la resolución del embarazo.

- Hemoglobina y Hematocrito medición por culter.
- Creatinina sérica y pruebas de funcionamiento hepático que incluyeron TGO TGP DHL FA con culter
- Anticoagulante lúpico técnica coagulométrica Exner modificada.
- Anticardiolipinas Técnica de ELISA
- Dímero-D Aglutinación en LATEX.
- Proteína S Total y libre Método de ELISA.
- Anticuerpos antinucleares método de coagulometría.
- Proteína C Método de ELISA.
- Cofactor de Von Willerbrand Aglutinación con ristocetina.
- Plaquetas cuantificación con culter.

Todas las pruebas de coagulación fueron analizadas por una misma persona.

Posterior a la recolección de la información, se precedió a la confección de la base de datos para capturar la información, se realizó el directorio de variables y la codificación respectiva de acuerdo a lo encontrado.

Se capturó la información en dBase versión 3.0 y el análisis de los datos se llevó a cabo con el paquete SPSS versión 3+.

Se llevó a cabo un análisis estadístico utilizando medidas de tendencia central como media, moda y mediana y medidas de dispersión como χ^2 , desviación estándar, y varianza para correlacionar variables y establecer diferencias significativas.

Capítulo 3

Resultados

Descripción de la población general:

Treinta pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo fueron analizadas y 30 pacientes con embarazo normal.

Del total de la población (60 pacientes) el 50% correspondió a pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo y el 50% a pacientes con embarazo normal. Una de las pacientes con embarazo gemelar para un 3.33% y una paciente del grupo control para un 3.33%.

Las pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo se clasificaron de acuerdo a la siguiente tabla:

| | TOTAL | PORCENTAJE |
|---------------------|--------------|------------|
| Preeclampsia leve | 13 | 43% |
| Preeclampsia severa | 14 | 46% |
| Eclamsia | 3 | 11% |
| | 30 pacientes | 100% |

El promedio de edad en las pacientes del grupo con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo fue de 27.48 con una desviación estándar de 7.12 y error estándar de 1.27 con un máximo de edad de 41 años y un mínimo de edad de 15 años.

El promedio de edad para las pacientes del grupo control sanas fue de 26.42 con una desviación estandar de 7.42 para un error estándar de 1.42. Con un mínimo de 17 años y un máximo de 38 años. No existió significancia entre las pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo y las sanas en cuanto a la presentación de preeclampsia.

La moda de edad en las pacientes con EHAE fué de 28 años y para las pacientes sanas fué de 29 años.

La mediana de gestaciones previas fue de 3 encontrándose la mayoría de la población con antecedente de tener entre 2 y 5 gestaciones previas (63.33%) con un rango entre 2 y 8 gestaciones.

En cuanto al factor de riesgo para desarrollar EHAE del grupo de pacientes con diagnóstico de Toxemia el 30% no tuvo factores de riesgo, el 33% un factor, el 20% dos factores, el 14% 3 factores y el 3% cuatro factores, mientras que en el grupo de pacientes sanas el 50% no tenía factores de riesgo, el 27% un factor, el 13% dos factores, el 10% tres factores y ninguna tuvo cuatro o más factores. Sin embargo estos resultados no fueron significativos en relación a la presentación o no de EHAE, ni en relación a ninguna otra variable.

Factor de Riesgo

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | TOTAL |
|-------|-----|-----|-----|-----|----|-------|
| EHAE | 30% | 33% | 20% | 14% | 3% | 100% |
| SANAS | 50% | 27% | 13% | 10% | 0% | 100% |

$$P = <0.001 \chi^2 = 62$$

Referente a la evolución de los neonatos, al momento del nacimiento el peso promedio de los recién nacidos fue de 2,785 grs., con un promedio para las pacientes con EHAE de 2,750 grs., con un máximo de 5,175 grs. y un mínimo de 1,400grs. En las pacientes sanas el promedio de peso fué de 2,820grs con un máximo de 3,750grs, y un mínimo de 1,750grs.

Los sexos de los recién nacidos 17 femeninos en el grupo de EHAE para un 54% y 14 masculinos para un 46%. En el grupo control 11 femeninos para un 36% y 20 masculinos para un 64%.

En cuanto al apgar al minuto (condición del recién nacido al nacimiento) en el grupo de pacientes con EHAE 22 niños para un 70% fueron vigorosos, cuatro

para un 13.2% tuvieron asfixia moderada y cuatro para un 13.2% tuvieron asfixia severa y se presentó un obito para un 0.6%.

En el grupo control 25 niños fueron vigorosos para un 83%, cinco tuvieron asfixia moderada para un 16.7% y dos tuvieron asfixia severa para un 0.6% no hubo obitos.

CONDICIONES DEL RECIEN NACIDO

| | EHAE | SANAS |
|------------------|----------|----------|
| Vigoroso | 22(70%) | 25(83%) |
| Asfixia Moderada | 4(13.2%) | 5(16.4%) |
| Asfixia Severa | 4(13.2%) | 2(0.6%) |
| Obito | 1(0.6%) | 0 |
| | ----- | ----- |
| | 31(100%) | 31(100%) |

La edad gestacional promedio en las pacientes con EHAE fue de 37.2 sdg. y en la paciente sana fue de 39.0. En las pacientes con EHAE 8 recién nacidos se encontraron en el rango entre 32 y 36.6 semanas de gestación y 2 entre 28 y 31.6 semanas de gestación, ningún neonato fue menor de 28 semanas de gestación. En las pacientes sanas solo 2 tuvieron menos de 37 semanas de gestación en un rango entre 32 y 36.6 semanas de gestación.

El resultado si fue significativo con la T de student de 3 $P=0.0002$.

La hemoglobina de las pacientes con EHAE fue un promedio de 12.48 con una mediana de 12, Moda de 15.3, desviación estándar de 4.59, con un error estándar de 0.82.

En la paciente sana el promedio fue de 12.35 con una mediana de 11.2, Moda de 11.4, con una desviación estandar de 5.28 y error estandar de 0.94.

La muestra fue significativa con T de Student de 2.6 y $P=0.01$.

El promedio de plaquetas en pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo fue de 207,000 y de la pacientes sanas fue de 219,000. Con una T de Student no significativa, sin embargo realizando una correlación de pacientes con plaquetas menores de 150,000 se encontró una T de Student de 2.47 $P=0.016$, significativa.

La creatinina serica en la paciente toxemica fue en promedio de 0.8 y en la paciente sana de 0.6, con una T de Student significativa de 2.9 $P=0.004$.

Al comparar las plaquetas con pruebas de funcionamiento hepático, se observó que fueron significativas para TGP con $P=0.01$, DHL $P=0.05$ y no significativa para TGO, FA y Bilirrubinas.

El anticoagulante lúpico y las anticardiolipinas fueron negativos en ambos grupos.

Los tiempos de coagulación fueron normales en todas las pacientes.

Los anticuerpos antinucleares fueron positivos en una paciente sana y positivos en dos pacientes con diagnóstico de EHAE no fueron significativos. La proteína S total y libre no se encontraron alterados en ninguna paciente y sus valores no fueron significativos.

La proteína C promedio de las pacientes con EHAE fue de 0.8 con una mediana de 0.78, Moda de 0.61, desviación estándar de 0.21 para un error estándar de 0.039, con un mínimo de 0.4. 1.39. En la paciente sana el promedio fué de 0.94. Con Mediana de 0.96, Moda de 0.96, desviación estándar de 0.18. Error estándar de 0.033. La menor fue de 0.58 y la mayor de 1.56 con una T de Student significativa de 2.6 $P=0.009$.

Al realizarle χ^2 en relación pacientes con EHAE de acuerdo a su clasificación se observó disminución del valor de acuerdo a la severidad de la patología.

| PC | Sana | EHAE leve | EHAE severa | Eclampsia |
|----------|------|-----------|-------------|-----------|
| Promedio | 0.94 | 0.87 | 0.74 | 0.77 |
| Moda | 0.94 | 0.87 | 0.77 | 0.70 |
| Mínimo | 0.58 | 0.40 | 0.51 | 0.66 |
| Máximo | 1.56 | 1.39 | 1.06 | 0.96 |

Al compararse con las pruebas de funcionamiento hepático se observó significativa $P=0.002$ con DHL, $P=0.003$ con FA, $P=0.02$ con BT y no significativa con TGP y TGO.

El factor de Von Willerbrand se observó un promedio de 135.25 en pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo con una mediana de 135, desviación estándar de 32.41 y error estándar de 5.82, con un mínimo de 85 y un máximo de 200, mientras que en la paciente sana el promedio fué de 170.51 con mediana de 160, desviación estándar de 72.38 error estándar de 0.039, con un máximo de 350 y un mínimo de 85. Fué significativa con T de Student de 24 y $P=0.01$.

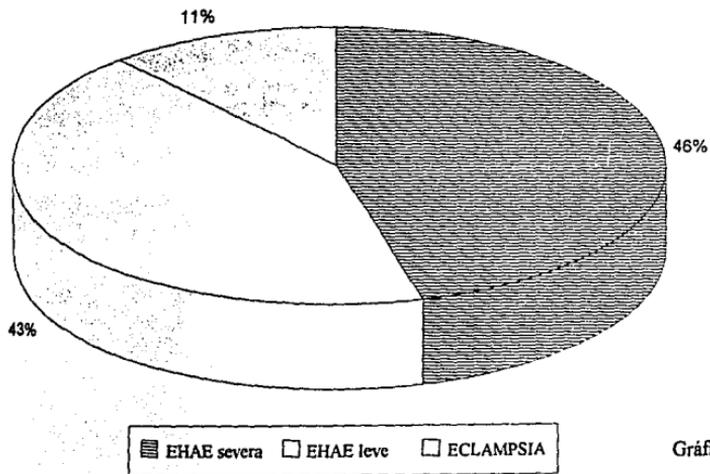
El Dímero D se observó un promedio de 1000 en la paciente con toxemia y un promedio de 2000 en la paciente sana con una T de Student significativa $T=2.6$ $P=0.01$.

Al compararla con las pruebas de funcionamiento hepático no se observó significancia estadística.

T de Student en pacientes con EHAE y Sanas.

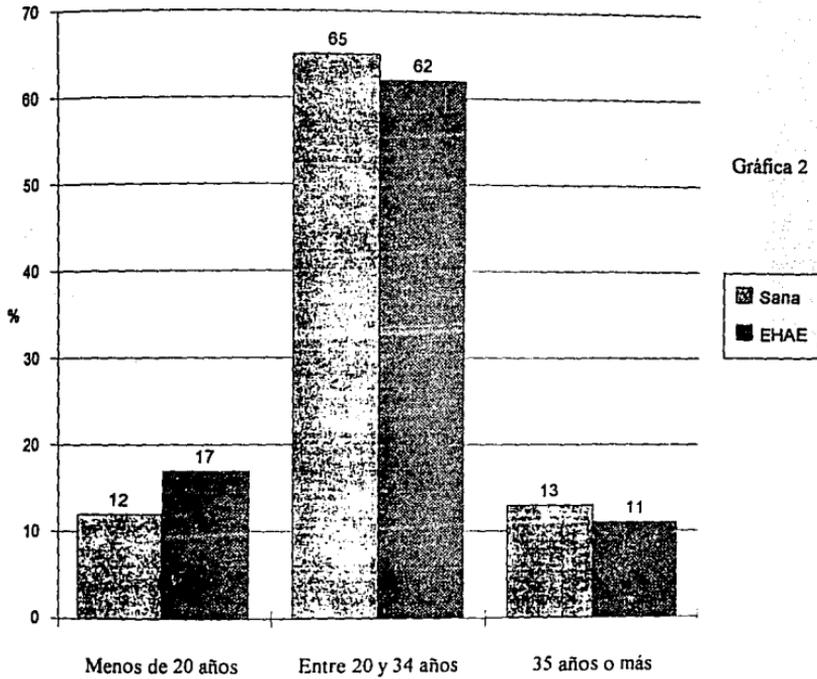
| | EHAE μ | SANA μ | P |
|-----------------------------|------------|------------|----------------------|
| Proteína S Total | 77.5 | 71.0 | No significativa |
| Proteína S Libre | 12 | 12 | No significativa |
| Proteína C | 0.94 | 0.80 | P = 0.009 T = 2.6 |
| Dimero - D | 2,000 | 1,000 | P = 0.01 T = 2.6 |
| Factor de Von Willebrand | 170.51 | 135.20 | T = 2.4 P = 0.01 |
| Plaquetas | 219,000 | 207,000 | |
| Hemoglobina | 15.3 | 12.48 | T = 2.1 P = 0.03 |
| Creatinina | 0.6 | 0.8 | T = 2.9 P = 0.004 |

Clasificación de pacientes con EHAE



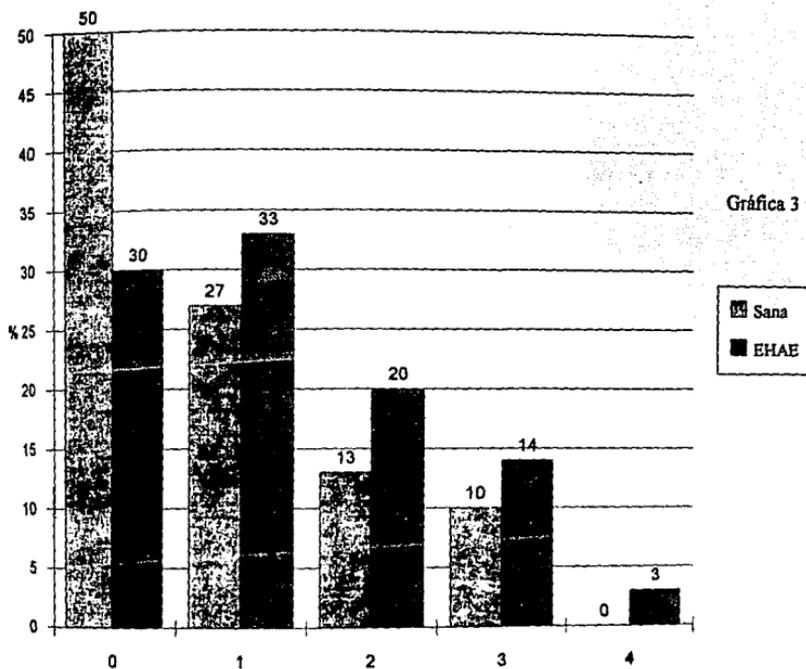
Gráfica 1

Edad de Pacientes

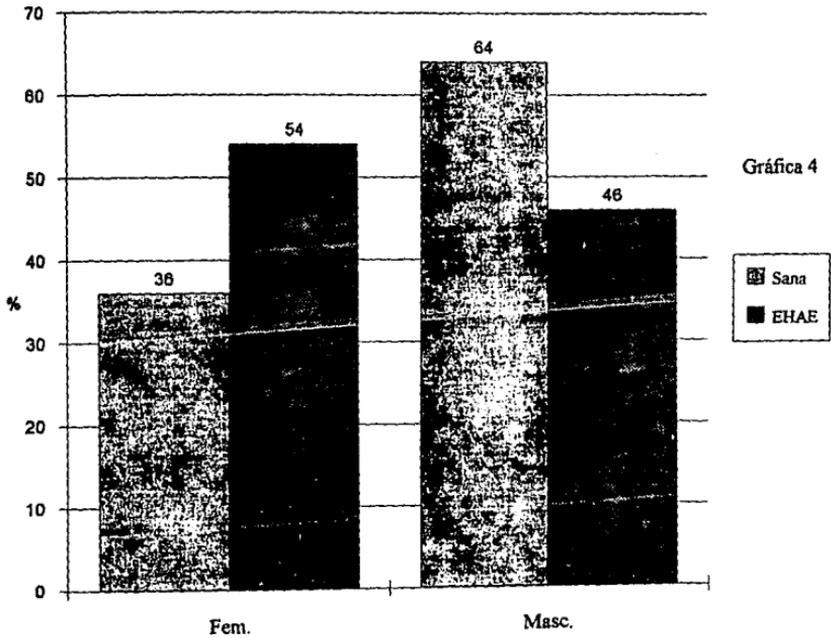


Gráfica 2

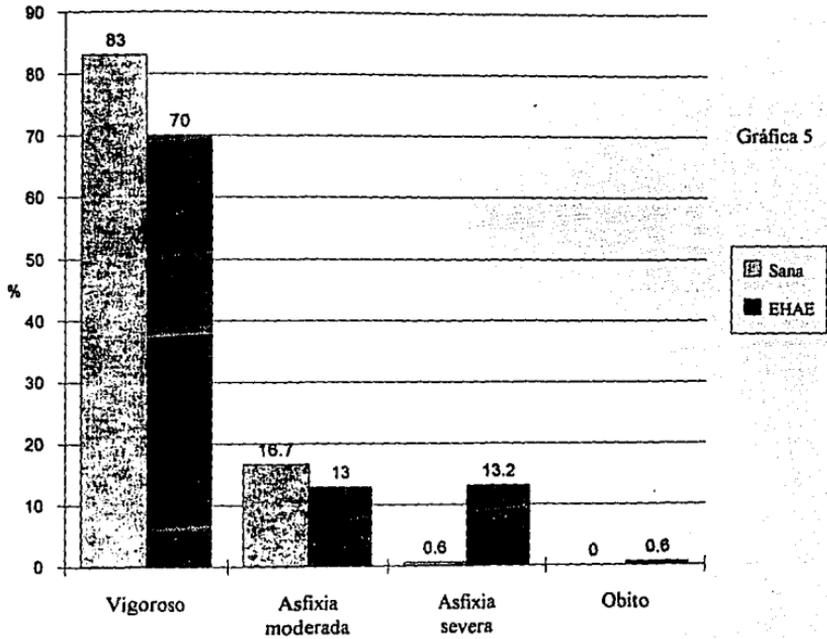
Factores de Riesgo para EHAE

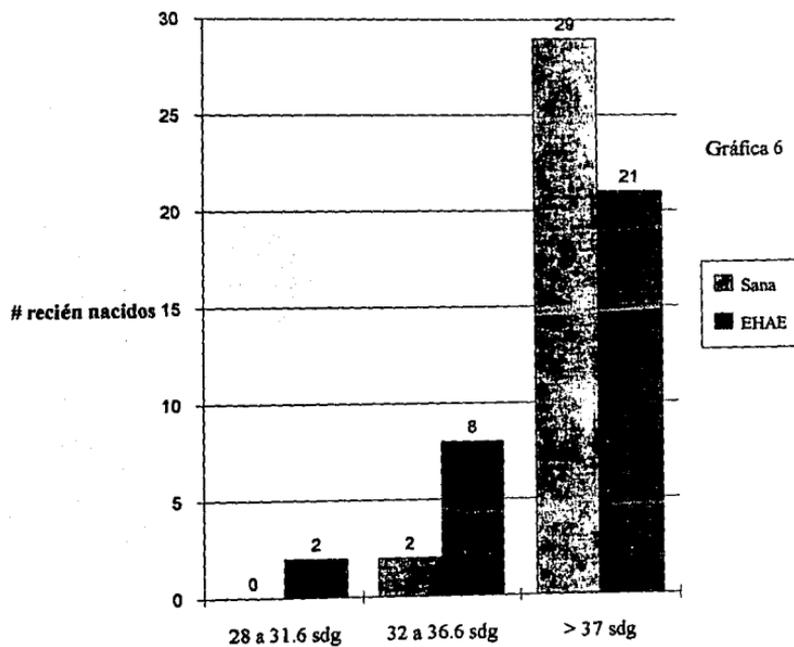


Sexo de los Recién Nacidos

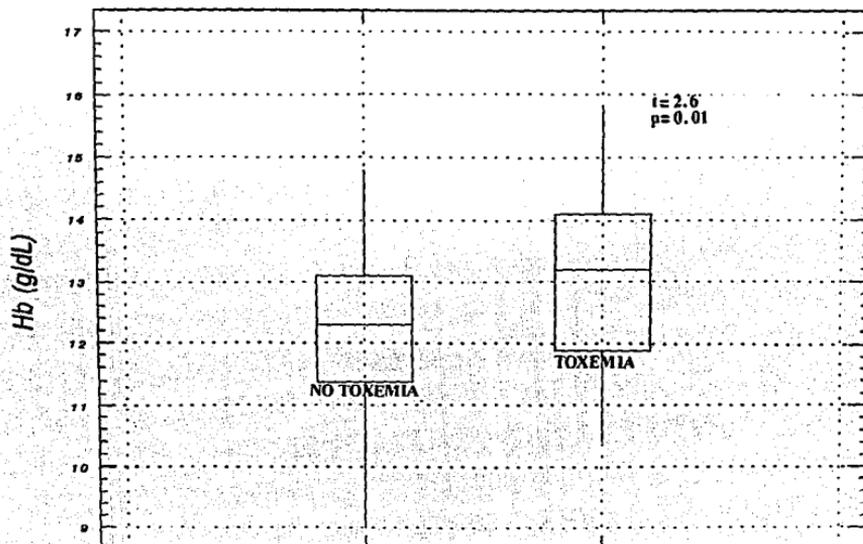


Condiciones del Recién Nacido al Nacimiento



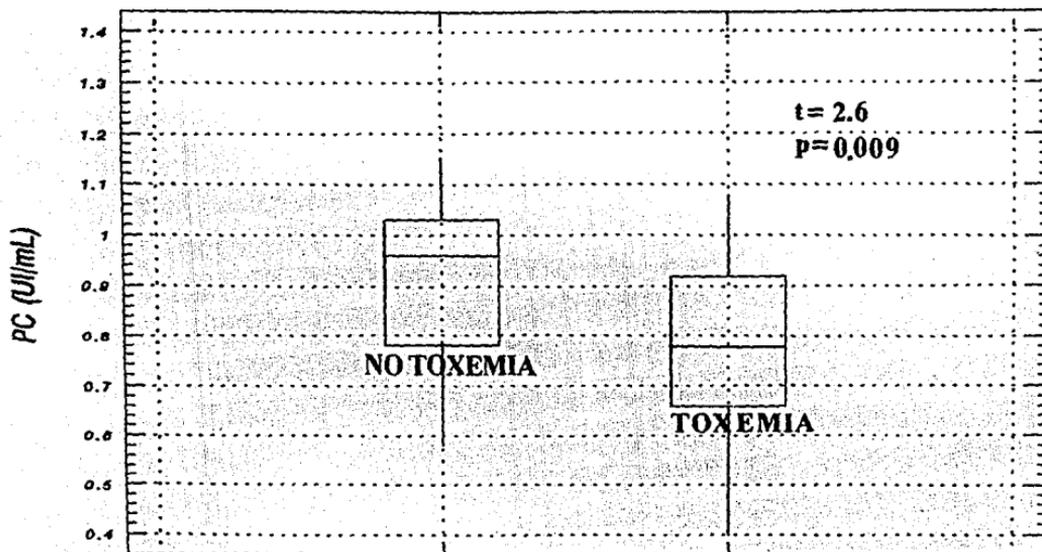
Edad Gestacional en Toxémicas y No Toxémicas

VALORES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES TOXEMICAS Y NO TOXEMICAS



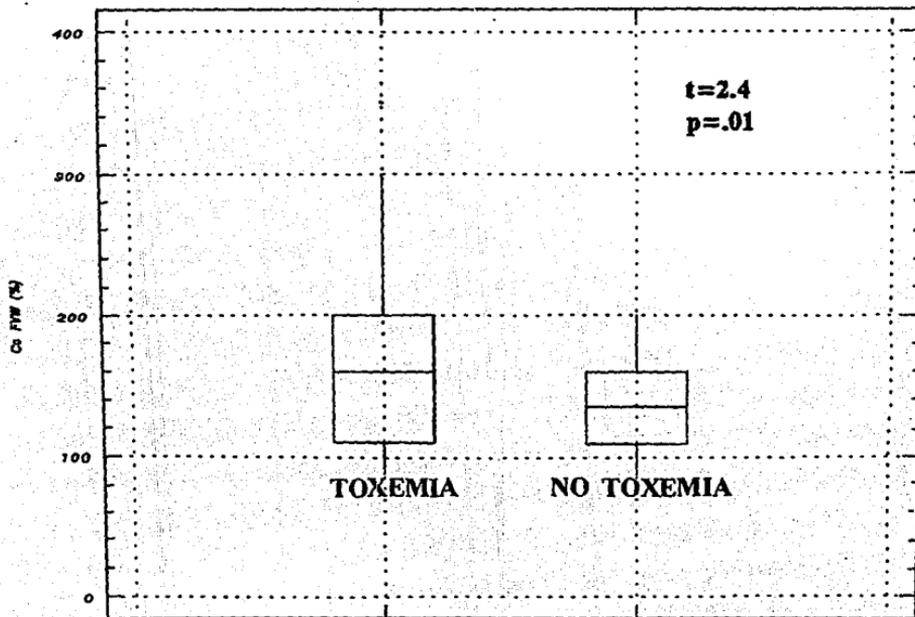
Grafica n°7

PROTEINA C EN EMBARAZADAS NO TOXEMICAS Y TOXEMICAS



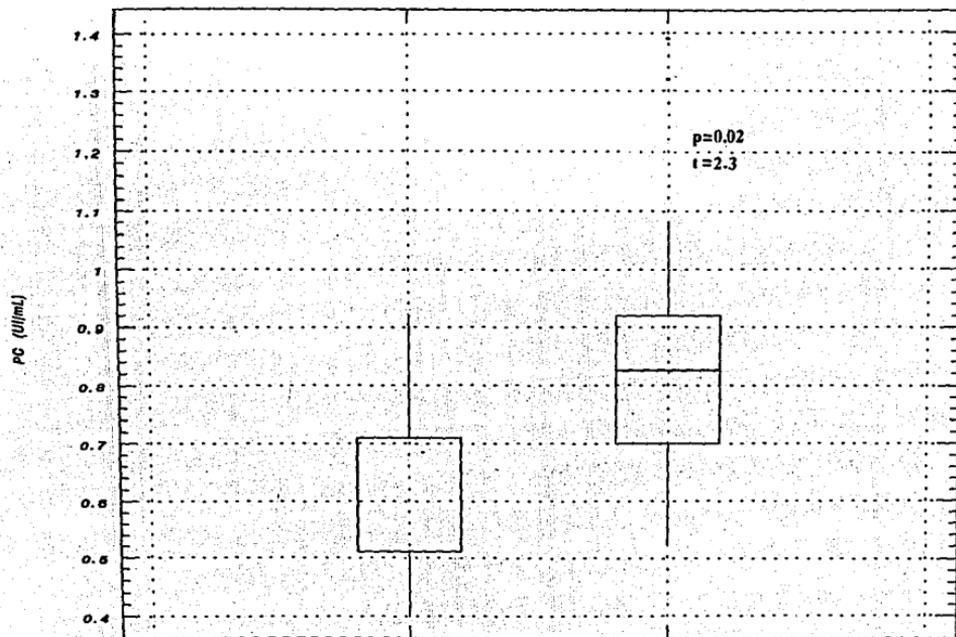
Grafica nº8

FACTOR DE VON WILLEBRAND EN LA TOXEMIA



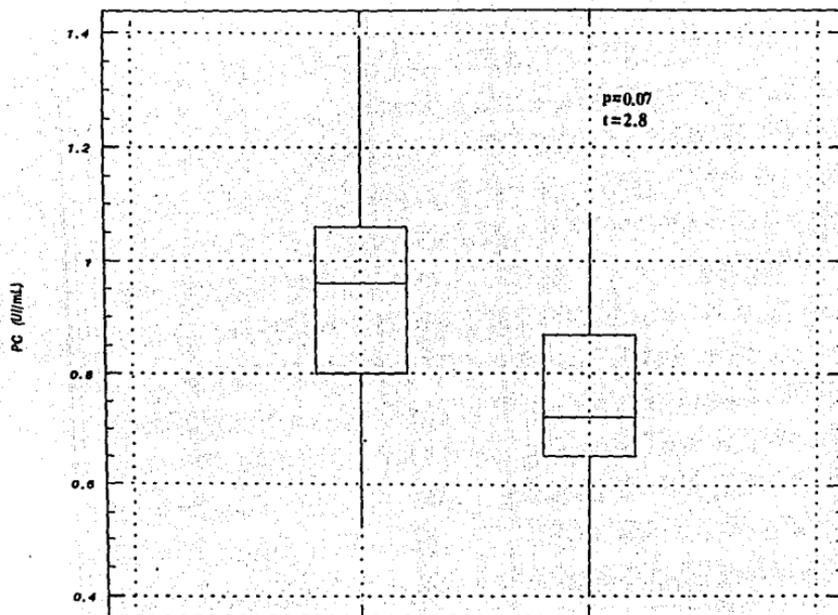
Grafica n°9

VALORES DE PROTEINA C Y PROTEINA S TOTAL
EN PACIENTES TOXEMICAS



Grafica n° 10

VALORES DE PROTEINA C Y CUENTA DE
PLAQUETAS EN PACIENTES TOXEMICAS



Grafica nº11

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Capítulo 4

Discusión

El objetivo principal del presente estudio fue describir la activación de la coagulación en pacientes con diagnóstico de la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo. Para ello fue necesario el compararlo con pacientes con embarazo normal.

Cada vez se conoce más del comportamiento del sistema de coagulación en la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, sin embargo, no se ha dado la debida aplicación a pruebas específicas de activación de la coagulación como método de estudio en la paciente con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

En el presente estudio se observó que el tener en cuenta factores de riesgo que pueden desencadenar o que se asocian a Toxemia en el embarazo presentan significancia estadística. Se observó una disminución importante en el número de pacientes que no presentaron preeclampsia la presencia de factores de riesgo ya que de las pacientes que no desencadenaron Toxemia, el 50% no tenía ningún factor de riesgo en relación con un 30% de las pacientes que desencadenaron EHAE.

Referente a la evolución de los recién nacidos, existió una diferencia de un 13% de niños vigorosos al nacer, notándose que hay más niños vigorosos en pacientes sanas, sin embargo esto está condicionado principalmente porque la mayoría de las pacientes con diagnóstico de EHAE se tienen que interrumpir el embarazo antes de llegar al término encontrándose que en las pacientes con EHAE existen más niños con bajo peso al nacer por prematurez y que además el número de embarazos en pacientes con EHAE que se interrumpe antes de la semana 32 fue mucho mayor que el de las pacientes que no presentaron EHAE en el cual fue nulo en el presente trabajo. También se observó la presencia de un obito en una paciente que presentó EHAE, sin embargo no se puede valorar que la causa específica de la muerte fetal fuera desencadenada por las repercusiones de la

EHAE ya que la paciente también era portadora de Diabetes Gestacional y el producto contó con un peso de 5175 gr.

La elevación de la hemoglobina en pacientes con EHAE presentó significancia estadística marcada por una T de Student de 2.6 con $P = 0.01$. Sin embargo, este fenómeno es bien conocido y sólo confirmamos lo ya descrito.

El promedio de plaquetas en pacientes con enfermedad hipertensiva aguda del embarazo fue menor al de las pacientes sanas, sin embargo, estadísticamente no fue significativo, probablemente debido a que sólo el 15% de las pacientes con EHAE presentan un decremento significativo en el número de plaquetas.

Por otro lado, el número de plaquetas en aquellas pacientes con cuentas plaquetarias menores de 150,000 tuvo significancia estadística con pruebas de funcionamiento hepático encontrándose $P = 0.05$ para DHL y $P = 0.01$ para TGP. Lo que señala alteraciones hepáticas en pacientes con cuentas plaquetarias menores a 150,000 con EHAE.

No se encontró relación entre anticoagulante lúpico anticardiolipinas, y anticuerpos antinucleares con pacientes con EHAE lo que podría significar que el efecto procoagulante de la EHAE no está determinado por factores inmunológicos.

Con respecto a la creatinina serica se observó una significancia estadística en relación a las pacientes que presentaron EHAE y las pacientes sanas representadas por T de Student de 2.9 con $P = 0.004$. Sin embargo el promedio de creatinina serica en pacientes con EHAE y los valores en pacientes con embarazo normal se encontraron dentro de rangos normales por lo que no tiene significancia clínica.

La proteína C se observó significancia estadística con T de Student de 2.6 con $P = 0.009$ mostrando promedios de valores de proteína C en pacientes con EHAE menores que los de las pacientes con embarazo normal, mismos que se acentúan

en pacientes con preeclampsia severa. Estos resultados son similares a los reportados por Gilabert y colaboradores.

Al compararse los niveles de Proteína C en las pacientes toxémicas en relación con las pruebas de funcionamiento hepático observándose significancia estadística con DHL $P = 0.002$ con FA = $P = 0.003$ y bilirrubinas $P = 0.02$. Volviéndose a señalar alteración hepática en pacientes con alteración de proteína C portadoras de EHAE. Además se repite nuevamente significancia estadística con la deshidrogenasa láctica lo que indica que es una enzima hepática que tiene relación estadística con la activación de la coagulación, además se hace de manifiesto que es la enzima hepática que se altera en la EHAE que se hace más representativa.

La proteína S total y libre no se observó ningún cambio estadístico entre ambos grupos al igual que en estudios reportados por Gilabert.

Los resultados para dímero D se presentó positivo en el 73% de las pacientes con EHAE sin embargo también fue positivo en el 71.2% de las pacientes sin EHAE con un promedio mayor para estas pacientes con significancia clínica de T de Student $T = 2.6$ $P = 0.01$. Sin embargo no es valorable porque no se realizó FDP con la cual existe una correlación importante. Además los valores de dímero-d son significativos en pacientes con cifras de plaquetas menores a 100,000. Además hay que considerar el factor de coagulación al que fueron sometidas las muestras.

El factor de Von Willerbrand tuvo significancia estadística en relación a pacientes con EHAE y el grupo control; resultados similares a los reportados por Weiner y colaboradores sin embargo a la hora de graficar se observa que la significancia estadística está dada por un aumento en la dispersión de los valores de las pacientes del grupo control.

Conclusiones

Conclusiones

Las anticardiolipinas, el anticoagulante lúpico y los anticuerpos antinucleares no se encuentran alterados en la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

Existe una disminución en los niveles de proteína C en la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo que son más acentuadas en enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

Existe una relación estadística entre valores alterados de deshidrogenasa láctica y el sistema de activación de la coagulación en la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo.

Los niveles de proteína S total y proteína S libre no se alteran en la enfermedad hipertensiva del embarazo.

La cuenta plaquetaria es menor en pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva aguda del embarazo que en las pacientes con embarazo normal.

Estudios sobre fibroenectina, antitrombina III, fibrinógeno y productos de degradación de fibrina deben realizarse y compararse con el presente trabajo.

Bibliografia

Bibliografía

- 1 Chesley L.C. Hypertensive disorders in Pregnancy. Ney-York Appleton-Century-Crofts, 1978
- 2 Cunningham FG, Leveno KJ: Management of pregnancy induced hypertension, Rubin PC (ed), Handbook of hypertension, vol 10; Hypertension in Pregnancy. Amsterdam: Elsevier, 1988, pp 290-319.
- 3 Hinojosa Ch., Olguin AB: Toxemia A.M.H.G.O. No. 3 IMSS Ginecología y Obstetricia. Ed Mendez Oteo. México 1986. 27, 313-328.
- 4 Mc Kay DG, Merrill SJ, Weiner AE, Hertig AT, Reid De Pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis and other acute fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomenon. Am J Obstet Gynecol 1953; 66:507.
- 5 Page EV. On the pathogenesis of preeclampsia and eclampsia. Br J Obstet Gynecol 1972;79:883.
- 6 Aries F, Mancilla- Jimenez R. Hepatic Fibrinogen deposits in preeclampsia. N Engl J Med 1976;295:578.
- 7 Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, Mc Laughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1200.
- 8 Weiner CP, Kwaan H, Duboe FJ, Wallemark CB. Fibrin generation in normal pregnancy. Obstet Gynecol 1984; 64:46.
- 9 Bick RL, clinic relevance of antitrombin III. Semin Thromb Hemost 1982;4:276.

- 10 Seligsuhn J, Berger A, Abend M. et al Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *M Engl Med* 1984; 310:559.
- 11 Aries F, Andrenopoulos G, Zamora J Whole blood fibrinolytic activity in normal and hypertensive pregnancies and its relation to placental concentration of urokinase inhibitor. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:624.
- 12 Taylor RN; Crombleholme WR, Friedman SA, Jones L. A., Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *AM J Obstet Gynecol* 1991; 165:895-901.
- 13 Zuckerman SH, Supernant YM. Induction of endothelial cell/macrophage procoagulant activity: Synergistic stimulation by gamma interferon and granulocyte-macrophage colony stimulating factor, *Thromb Haemost* 1989; 61:178-82.
- 14 Redman CWG, Bonner J Early platelet consumption in preeclampsia. *Br Med J* 1978; 1:467.
- 15 Socol ML, Weiner CP, Louis G, Rehnberg K, Ross EL, Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:494.
- 16 Vandam PA, Renier M, Backelandt M, et al: Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 73:97, 1989.
- 17 Williams WJ, Beutler E, Ersleu AJ, Lichtman MA. *Hematology* 3er ed. New York: Mc Graw Hill, 1983:1677.
- 18 Stubbs TM, Lazarchick J, Van Doorsten JP, Cox. Loadholt CB. Evidence of accelerated platelet production and consumption in nonthrombocytopenic preeclampsia. *AM J Obstet Gynecol* 1986;155:263-5.

- 19 Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, et al: Preeclampsia, delivery, and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 157:331, 1987.
- 20 Vazki ND, Toohey J, Powers D. et al Activation of intrinsic coagulation pathway in preeclampsia *Am J Med.* 1986; 80:103.
- 21 Gaffney PJ, Creighton LJ, Callus M. Thorpe R. Monoclonal antibodies to cross-linked fibrin degradation products (XL-FDP): II. Evaluation in a variety of clinical conditions. *Br J Haematol* 1988;68:91.
- 22 Trofatter KF Jr, Howell ML. Greenberg CS, Hoge ML. Use of the fibrin D-dimer in screening for coagulation abnormalities in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:435.
- 24 Weiner CP, XJC, Kwaan H, et al. Distinguishing preeclampsia from chronic hypertension using antithrombin III activity: an aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J. Obstet Gynecol* 1982; 142:275.
- 25 Weiner CP. The Mechanism of reduced Antithrombin III activity in Women with preeclampsia *Obstet Gynecol* 1988; 72:847.
- 26 Weiner CP. The Role of Serotonin in the genesis of hypertension in preeclampsia. *Am J Obstet* 1987; 156:885-888.
- 27 Socol ML, Weiner CP, Louis G et al: Platelet activation in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:494.
- 28 Burrows RF, Hunter DJS, Andrew M, Kelton JG. A prospective study investigating the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia *Obstet Gynecol* 1987; 70:334.
- 29 Inglis TC, Stuart J, Davies AJ Haemostatic and rheological changes in normal pregnancy and pre-eclampsia *Br J Haematol* 1982; 50:461.

- 30 O'Brian WF, Sebuc HI, Knuppel RA, Scers JC, Cohen GR Alterations in platelet in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:486.
- 31 Benedetto C, Massobrio M, Bertini E, Abbondenza M, Enrieu N, Tetta C. Reduced serum inhibition of platelet activating factor activity in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:100.
- 32 Briel RC, Kieback DG, Lippert TH. Platelet sensitivity to a prostacyclin analogue in normal and pathological pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:108-10.
- 33 Gilabert J, Fernández JA, España Fetal Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and Antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res* 49:319 1988.