

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL

"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

FACTORES PRONOSTICOS ASOCIADOS A LA
PROGRESION DE PREECLAMPSIA A ECLAMPSIA.

276545

TESIS DE POSGRADO

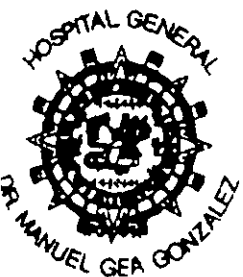
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

QUE PRESENTA LA DOCTORA

PATRICIA ALANIS LOPEZ

TUTOR: DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN



MEXICO, D. F.

2000



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.

AUTORIZACIONES


Dra. María de los Dolores Saavedra Ontiveros
Directora de Investigación

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

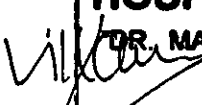
DIRECCION DE
INVESTIGACION


Dr. Héctor Villarreal Velarde
Director de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

Dra. María Teresa Velasco Jiménez
Subdirectora de Enseñanza

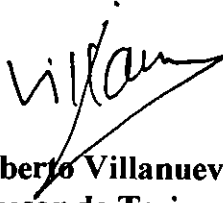

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

SUBDIRECCION DE
INVESTIGACION

Dr. Luis Alberto Villanueva Egan
Subdirector de Investigación



Dr. Enrique García Lara
Profesor titular del Curso de
Ginecología y Obstetricia



Dr. Luis Alberto Villanueva Egan
Asesor de Tesis

RECONOCIMIENTOS

A mis padres: Sr Artemio Alanis y Sra Eva López Villanueva.
Por sus enseñanzas acerca de la vida y su espíritu de lucha incansable.

A mis hermanos: Verónica, Artemio, Everardo y Angelita.
Porque gracias al apoyo y cariño que me han brindado en todo momento, ha sido posible la culminación de una de mis más grandes metas trazadas en la vida.

A mis sobrinos: Brenda y Brayan.
Esperando obtengan lo mejor de la vida.

Dedicada especialmente para Volkmar quien está siempre conmigo y para quien buscaré ser mejor.cada día.

Mi más profundo agradecimiento al Dr.Luis Alberto Villanueva Egan por su inagotable paciencia y su ánimo siempre estimulante. Gracias a su constante apoyo y a su excepcional capacidad crítica y analítica que hicieron posible que este trabajo pudiera terminarse.

Con mucho cariño a mis amigos y a todos mis profesores del curso por sus enseñanzas, paciencia y comprensión incondicionales.

ÍNDICE

ANTECEDENTES	6
Introducción	6
Definiciones	7
Fisiopatología	10
Cuadro clínico y diagnóstico	13
Hallazgos de laboratorio	14
Eclampsia	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
OBJETIVO	19
HIPÓTESIS	19
MATERIAL Y MÉTODO	19
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIONES	24
TABLAS	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

ANTECEDENTES

Introducción

En México, durante 1995, la causa más frecuente de egreso hospitalario en la población de 15 a 44 años de edad fueron las complicaciones del embarazo, el parto y el puerperio, representando el 60% del total de egresos hospitalarios durante ese periodo. En 1995 se produjeron 1454 muertes maternas, de las que el 87.1% se debieron a causas obstétricas directas de las que, al desglosarlas, el 28% se debió a preeclampsia y sus complicaciones.

La Enfermedad Hipertensiva Aguda del Embarazo (EHAE) ocurre entre el 6 y el 10% de todas las mujeres gestantes. Se ha calculado que en todo el mundo fallecen aproximadamente 50,000 mujeres cada año por preeclampsia-eclampsia, por lo que los estados hipertensivos del embarazo constituyen un problema de salud pública, principalmente en los países pobres o en desarrollo (1). Esta enfermedad ocurre predominantemente en primigestas, y en mujeres con factores de riesgo como embarazo múltiple, edades extremas, historia familiar de preeclampsia, ser portadoras de hipertensión crónica, nefropatía, enfermedad autoinmune como lupus, o enfermedad metabólica como diabetes.

Durante su presentación, esta enfermedad puede asociarse a una serie de complicaciones que incrementan la mortalidad materna, entre los que se incluyen edema pulmonar o derrame pleural, ascitis severa, disfunción hepática, trombocitopenia, edema cerebral, hemorragia cerebral, crisis convulsivas y coma. También la incidencia de partos pretérmino, retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU), hemorragia intraventricular y muertes neonatales es mayor.

Definiciones

De acuerdo al American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), el diagnóstico de Hipertensión en el embarazo debe reunir los siguientes criterios (2):

1. Aumento de la presión arterial sistólica de 30mmHg o mayor.
2. Aumento de la presión arterial diastólica de 15mmHg o mayor.
3. Presión arterial sistólica de 140mmHg o superior.
4. Presión arterial diastólica de 90mmHg o superior.

Estas alteraciones de la presión arterial deben compararse con las cifras tensionales previas al inicio del embarazo y deben registrarse en 2 tomas distintas con seis o más horas de diferencia (2).

La hipertensión durante el embarazo puede clasificarse en los siguientes grupos:

1. Hipertensión inducida por el embarazo:
 - a) Preeclampsia.
 - b) Eclampsia.
2. Hipertensión crónica de cualquier causa pero independiente de la gestación.
3. Preeclampsia o eclampsia sobreagregada a hipertensión crónica *.
4. Hipertensión transitoria **.
5. Alteraciones hipertensivas no clasificables ***.

*Se define como hipertensión crónica a la presencia de hipertensión antes de la concepción o durante las primeras 20 semanas de gestación.

**Hipertensión transitoria se define como el aumento de la presión sanguínea durante el embarazo o las primeras 24 horas de puerperio en ausencia de otros signos de preeclampsia o hipertensión preexistente.

***Alteraciones hipertensivas inclasificables se consideran a aquellas en las que no existe información suficiente como para agruparlas en uno de los apartados anteriores.

La actual clasificación de los Trastornos Hipertensivos del Embarazo es la recomendada por la International Society for the Study of Hypertension (ISSHP) (3):

1. Hipertensión gestacional y/o proteinuria.
 - a) Hipertensión sin proteinuria.
 - b) Proteinuria sin hipertensión.
 - c) Hipertensión gestacional con proteinuria (preeclampsia).
2. Hipertensión crónica y enfermedad renal.
 - a) Hipertensión crónica sin proteinuria.
 - b) Enfermedad renal crónica sin preeclampsia sobreagregada.

3. Alteraciones hipertensivas inclasificables y/o proteinuria.

Cuando la primer visita prenatal es después de la semana 20 de gestación en una mujer cuya historia de estado hipertensivo es desconocido.

4. Eclampsia.

Se considera Preeclampsia Severa cuando existen uno o más de los siguientes hallazgos:

1. Presión arterial sistólica persistente mayor o igual a 160mmHg.
2. Presión arterial diastólica persistente mayor o igual a 110mmHg.
3. Aumento de 60mmHg en la presión sistólica o de 30mmHg en la presión diastólica con respecto a la basal.
4. Proteinuria mayor de 5g en 24 h y sintomatología vasoespasmódica.

Braun menciona que la severidad del síndrome se asocia a varias anomalías (4):

Elevación de la presión sanguínea, proteinuria, cefalea, alteraciones visuales, dolor en hipocóndrio derecho o en epigastro, oliguria, elevación de la creatinina sérica, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, elevación de enzimas hepáticas, dificultad respiratoria y crisis convulsivas, así como retardo en el crecimiento intrauterino fetal.

Se considera que una mujer presenta eclampsia cuando se presentan crisis convulsivas durante el embarazo o el puerperio en presencia de hipertensión y se haya descartado otra causa.

En 1982, Weinstein definió al Síndrome HELLP como una entidad caracterizada por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (5).

En 1990, Sibai estableció una serie de criterios diagnósticos para el síndrome HELLP (6-8):

1. Incremento en la Bilirrubina Indirecta $> 1.2\text{mg/dl}$.
2. Frotis de sangre periférica con alteraciones en el eritrocito.
3. Aumento en la Deshidrogenasa Láctica $> 900\text{UI/L}$.
4. Elevación de Aspartato Amino Transferasa $> 72\text{UI/L}$.
5. Plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$.

Se entiende por síndrome de HELLP "completo" cuando se presentan todas las alteraciones ya mencionadas y síndrome de HELLP "incompleto" o parcial cuando encontramos no más de 2 alteraciones.

Martin clasificó al síndrome de HELLP en relación a la cuenta plaquetaria (9):

Grado I: $< 50\ 000/\text{mm}^3$

Grado II: $50\ 000\text{-}100\ 000/\text{mm}^3$

Grado III: $>100\ 000/\text{mm}^3$ o $< 150\ 000/\text{mm}^3$

Fisiopatología

Hasta ahora no se conoce su etiología, y no existen criterios seguros para pronosticarla, de allí la importancia del desarrollo de modelos tendientes a conocer su fisiopatogenia, con el eventual aislamiento de marcadores para su identificación temprana.

La fisiopatología del daño endotelial probablemente se origina en la disminución del flujo útero-placentario, manifestándose en el decremento de la producción de prostaglandinas, la activación en la cascada de la coagulación, la agregación de fibrina a la pared endotelial y el aumento en la permeabilidad vascular.

Los estudios iniciales sobre el efecto de la hipoxia en las células del trofoblasto comenzaron durante los años sesentas cuando Tominaga evidenció por primera vez que las células del trofoblasto tendían a proliferar y formar "nudos" en el sinsiciotrofoblasto al cultivarlo en condiciones de hipoxia (10).

Para explicar la hipertensión que se desarrolla en la preeclampsia se han postulado hipótesis de orden diverso: Deficiencias nutricionales (calcio), alteraciones en los sistemas antioxidantes, incrementos en la concentración de agentes vasopresores (endotelina-I) o mayor sensibilidad a su acción (angiotensina-II), un desequilibrio prostaciclina (PGI₂)/tromboxano A₂ (TXA₂), alteraciones en el metabolismo intracelular de sodio, calcio, magnesio y un estado de sobreactividad del sistema nervioso simpático. Sin embargo, hasta el momento ninguna teoría se considera definitiva (11).

A continuación se menciona el mecanismo que justifica algunas hipótesis:

A) Belizán en 1988 encontró una asociación inversa entre los valores de calcio y eclampsia.

Recientemente varios estudios han mostrado una reducción en la presión sanguínea con suplementos de calcio en mujeres embarazadas.

En esta hipótesis la hormona paratiroidea juega un rol importante ya que de acuerdo a los niveles séricos de ésta, el calcio puede participar para regular la concentración de calcio ionizado, el cual provoca la contracción en las células del músculo liso (12).

B) El glutatión y la enzima relacionada al glutatión están involucrados en el metabolismo y detoxificación de compuestos citotóxicos y carcinogénicos. El glutatión puede actuar como sustrato en el ciclo de reducción en el citosol y puede inactivar reacciones de oxidación con el O_2 y OH. El glutatión esta presente en altas concentraciones en las células (0.5-10mM). Los eritrocitos y las células hepáticas cuentan con una importante actividad de reducción del glutatión. Ambos en el plasma representan el 1% del total del pool sanguíneo.

Los niveles de glutatión total medio se han encontrado más bajos en pacientes complicadas por síndrome de HELLP que en embarazadas normotensas.

Así mismo, la relación media total de glutatión/hemoglobina es significativamente más baja en las gestantes preeclámpticas que en las complicadas por síndrome de HELLP o en las normotensas.

La disminución de los niveles totales de glutatión en el suero materno indica un decremento detoxificante de los radicales libres en gestantes complicadas por preeclampsia o síndrome de HELLP (13).

C) La endotelina es un potente vasoconstrictor. Los niveles de endotelina-1 son significativamente más altos en el plasma de la vena umbilical que en el plasma materno. La endotelina-1 esta considerada como un marcador de daño endotelial en embarazos complicados por preeclampsia severa o síndrome de HELLP.

El incremento de la endotelina en el plasma puede deberse por lo menos en parte a cambios en la conversión de la molécula completa de endotelina-1 por medio de la enzima convertidora de endotelina (14).

D) La concentración de serotonina sérica se ha encontrado disminuida en pacientes con preeclampsia y síndrome de HELLP, lo que refleja una disminución en el contenido de serotonina en las plaquetas. La disminución de los niveles séricos de serotonina puede servir como marcador adicional de activación plaquetaria en preeclampsia y en síndrome de HELLP (15).

E) El ácido hialurónico se utiliza como marcador para valorar la función sinusoidal y esta demostrado que sirve como predictor de daño hepático. Los niveles séricos de ácido hialurónico dependen de la función celular endotelial hepática. Éste se encuentra afectado en el síndrome de HELLP y la preeclampsia.

Osmer demostró que en embarazos complicados se encuentran incrementados los niveles séricos de ácido hialurónico. Los valores normales no exceden los 100 µg/L y en embarazos con preeclampsia se encontraron valores de 305µ/L, niveles mayores de 400µg/L se observan únicamente en pacientes con síndrome de HELLP.

Los niveles de ácido hialurónico se han correlacionado con la severidad clínica y la evolución individual de la enfermedad (16).

F) Endersen y Lorentzen documentaron que las pacientes que desarrollan preeclampsia cuentan con altos niveles de triglicéridos. Estos se acumulan a nivel del endotelio provocando disminución en las prostaciclina y daño subsecuente (17,18).

Las dislipidemias representan un factor de riesgo asociado a preeclampsia porque la hiperlipidemia aumenta los niveles de peróxido lipídico endotelial afectando la pared del endotelio, favoreciendo la vasoconstricción y agregación plaquetaria (19).

G) Paulson y cols. encontraron que el gasto cardíaco elevado y la frecuencia cardíaca ocasionan aumento en las demandas metabólicas. Así mismo el incremento en el flujo sanguíneo al ser turbulento ocasiona lesión endotelial. Esto conduce a exposición de colágena subendotelial, formación de microtrombos y vasoconstricción. Los elementos antes mencionados forman parte de los hallazgos clínicos encontrados en pacientes preeclámpticas.

H) Es posible que las pacientes con máxima vasodilatación, en el embarazo temprano no puedan compensar el incremento en la frecuencia cardíaca y desarrollen hipertensión (20).

Cuadro Clínico y Diagnóstico

- 1) **ELEVACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL.** Es el signo más importante para valorar la gravedad y el pronóstico en la preeclampsia (20).
- 2) **PROTEINURIA.** La proteinuria de la preeclampsia no es selectiva, y contiene una mezcla de varias proteínas con diferentes pesos moleculares. Un aumento significativo de la proteinuria indica el agravamiento de la enfermedad (21).
- 3) **VASOESPASMO.** La presencia de vasoespasmo se valora clínicamente mediante examen oftalmológico. Los hallazgos más frecuentes son el aumento de la relación vena/arteria (cuyo valor normal es de 4:3) y el vasoespasmo segmentario.

4) EDEMA. Actualmente ya no es considerado signo de preeclampsia, debido a su presencia en el 80% de las mujeres embarazadas sanas.

5) OTROS SIGNOS Y SINTOMAS. La cefalea puede aparecer en el 40% de las pacientes con preeclampsia y en el 80% de las mujeres que desarrollarán eclampsia. La cefalea puede ser frontal u occipital, pulsátil o continua y puede acompañarse de síntomas visuales, sobre todo cuando precede a la aparición de crisis convulsivas.

Los síntomas visuales más frecuentes en las pacientes con preeclampsia son los escotomas o la percepción transitoria de fosfenos o manchas negras.

Estos síntomas pueden progresar hasta desarrollar una incapacidad aguda para enfocar, visión borrosa y, en los casos graves, ceguera total. La isquemia causada por el vasoespasmio de la arteria cerebral posterior o edema cerebral en las regiones occipitales puede ser la causa de las alteraciones visuales.

La exaltación de los reflejos miotáticos profundos también es frecuente y se debe a irritabilidad del sistema nervioso central.

En las mujeres con síndrome de HELLP es significativamente mayor la presencia de síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, dolor en epigastrio o en cuadrante superior derecho).

Hallazgos de Laboratorio

1. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN RENAL. La mayoría de las mujeres con preeclampsia tienen ligeramente disminuida la perfusión renal y la filtración glomerular con la correspondiente elevación de la creatinina sérica.

Schif reportó que el descenso en la filtración glomerular es parcialmente causado por el edema glomerular, estrechamiento de la luz de los capilares y depósito de fibrina en las

células endoteliales (endoteliosis glomerular). La manifestación clínica secundaria es la proteinuria. Sin embargo, existen reportes en los que se ha documentado que no existen diferencias en el resultado materno y fetal en pacientes embarazadas con proteinuria mayor o menor de 2g (21).

En relación a los niveles de ácido úrico en pacientes embarazadas sanas es de 2.8-4.3mg/dl, mientras que en pacientes con enfermedad hipertensiva gestacional se ha encontrado con valores elevados que van de 4.0 a 5.5mg/dl, siendo este aumento aún mayor en casos de preeclampsia (4.8-7.8mg/dl) y de eclampsia (5.9-10.1mg/dl). Fay encontró que los niveles de ácido úrico se elevan en la semana anterior al desarrollo de preeclampsia ($p < 0.01$) (22). Hsu y cols. encontraron que la elevación sérica de los niveles de ácido úrico precede a los cambios en la tasa de filtración glomerular y a la presentación clínica de proteinuria (23).

De manera universal se ha considerado que la creatinina sérica durante el embarazo tiene un valor límite de 0.8mg/dl y la depuración de creatinina, parámetro clínico que evalúa la tasa de filtración glomerular, tiene como límite inferior de la normalidad 130ml/min. El nitrógeno uréico (BUN), producto del catabolismo de las proteínas, tiene un valor durante la gestación de 15mg/dl.

El diagnóstico de falla renal aguda (FRA) se realiza cuando la depuración de creatinina es ≤ 20 ml/min. Fisher realizó biopsias renales a mujeres con preeclampsia y encontró lesiones crónicas en el 16.3% de pacientes nulíparas y en el 51% de multíparas (24).

2. CAMBIOS EN LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA. La causa de la disfunción hepática no es clara todavía, pero puede resultar de la necrosis hepática periportal, hemorragias subcapsulares o depósito de fibrina en los sinusoides hepáticos.

Las alteraciones en las pruebas de función hepática ocurren en el 20 al 30% de los embarazos complicados con preeclampsia y se asocian a un pobre resultado materno y fetal (25-27).

Las anomalías en las pruebas de función hepática se asocian en forma directa a la intensidad de la proteinuria, a trombocitopenia y a mayores complicaciones maternas (28).

En el 54% de las pacientes con preeclampsia severa se presentan anormalmente elevados los niveles de enzimas hepáticas (28).

3. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS. La mayoría de los autores consideran que durante el embarazo la concentración de hemoglobina menor a 10g/dl o de hematocrito menor del 30% es anormal. Sin embargo, durante la preeclampsia el aumento en el hematocrito se puede explicar por disminución del volumen intravascular.

La cuenta plaquetaria con un máximo valor predictivo para hemorragia es de 40000/mm³, con una especificidad del 96%, un valor predictivo negativo del 88%, sensibilidad del 24% y valor predictivo positivo del 56% (29).

Kramer define la severidad de la trombocitopenia de acuerdo al valor de plaquetas :

- a) Trombocitopenia <100 000/mm³
- b) Trombocitopenia severa < 50 000/mm³

La prolongación del TP y del TPT se considera con valores superiores a 12.5 y 36 segundos respectivamente (30).

4. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN FETO-PLACENTARIA. La perfusión placentaria alterada por enfermedad de la placenta y vasoespasmo causa una alta incidencia de pérdida fetal, retardo en el crecimiento intrauterino y mortalidad perinatal.

Eclampsia

La mortalidad materna asociada a preeclampsia se relaciona de manera predominante a complicaciones tales como desprendimiento prematuro de placenta, ruptura hepática y eclampsia.

La eclampsia representa una condición de gravedad que puede progresar de manera fulminante después de horas o días a partir de un cuadro de preeclampsia leve. Casi siempre se trata de casos en los que la paciente no ha sido examinada durante el embarazo o varios días antes y en los que aparentemente la mujer gozaba de buena salud o no había dado ninguna importancia a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. Las crisis convulsivas son de tipo gran mal y pueden aparecer antes, durante o después del parto. A menudo la primera crisis convulsiva precede a otras, que en algunos casos suceden tan rápidamente que la mujer parece hallarse en estado epiléptico, después de la cual puede ocurrir la muerte. Posterior a la crisis convulsiva puede sobrevenir el estado de coma. En mujeres eclámpticas la causa de muerte que predomina con el 80% es la hemorragia cerebral.

Agudelo y cols. encontraron que en 125 pacientes eclámpticas la falla renal aguda es la complicación más frecuente y las pacientes pueden requerir de diálisis (31).

En los Estados Unidos, las muertes por eclampsia han disminuído principalmente a través de la práctica de la rápida interrupción del embarazo, la introducción del sulfato de magnesio en la prevención de las crisis convulsivas y de la hidralacina en el manejo antihipertensivo.

Leich reportó que en 1930 la incidencia de eclampsia era de 74 por cada 10 000 nacimientos, cambiando drásticamente en la década de los ochentas a 7.2 por cada 10 000 nacimientos. La eclampsia se manifiesta en el 44% de los casos en el periodo antenatal,

seguida por 33% en el intraparto y 23% en el posparto. El porcentaje de primigrávidas es del 69% y el de multíparas del 31% (32).

Agudelo y cols. reportaron que la eclampsia se presenta con mayor frecuencia en mujeres menores de 20 años, multíparas y sin control prenatal (31). Sin embargo, Sibai encontró resultados opuestos en 223 pacientes eclámpticas, de las que 31 eran multíparas y 179 nulíparas (33).

En el mismo estudio se encontró que 13 de estas mujeres tenían hipertensión crónica y que en el 17.9% se presentaba eclampsia cuando tenían ≤ 30 semanas de gestación, en comparación a 4.8% cuando el embarazo era ≥ 37 semanas (33).

Con respecto a la edad, la preeclampsia severa se presentó en mujeres con 26.6 ± 6.1 años, ligeramente mayores que las pacientes eclámpticas en las que el 83% de las pacientes tenían \leq a 20 años ($p < 0.01$).

No obstante en los países desarrollados se ha logrado disminuir de manera importante la mortalidad asociada a preeclampsia-eclampsia, es indispensable en nuestras sociedades, identificar los factores y marcadores pronósticos sobre la ocurrencia de eclampsia, con el objeto de limitar la presencia de esta ominosa y en ocasiones fatal condición.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existen hallazgos clínicos y de laboratorio que constituyan factores pronósticos implicados en la progresión de preeclampsia a eclampsia?.

OBJETIVO

Determinar los factores pronósticos clínicos, bioquímicos y hematológicos asociados a la evolución de preeclampsia a eclampsia.

HIPÓTESIS

Si la preeclampsia se caracteriza por alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación al embarazo normal y la preeclampsia severa progresa a eclampsia, entonces en la eclampsia existen alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación a la preeclampsia severa

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio comparativo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal para determinar la valoración pronóstica de diferentes hallazgos clínicos y de laboratorio en la progresión de preeclampsia a eclampsia, a través del empleo de un cálculo de probabilidades semejante a la evaluación de riesgo utilizada en un modelo de casos y controles. Se consideró un sólo resultado, la eclampsia, y con objeto de evitar la participación de factores de confusión se excluyeron los casos de Síndrome HELLP y muerte.

La población del estudio correspondió a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia o eclampsia que ingresaron al Departamento de Obstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el periodo comprendido del 1º de enero de 1995 al 31 de diciembre de

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existen hallazgos clínicos y de laboratorio que constituyan factores pronósticos implicados en la progresión de preeclampsia a eclampsia?.

OBJETIVO

Determinar los factores pronósticos clínicos, bioquímicos y hematológicos asociados a la evolución de preeclampsia a eclampsia.

HIPÓTESIS

Si la preeclampsia se caracteriza por alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación al embarazo normal y la preeclampsia severa progresa a eclampsia, entonces en la eclampsia existen alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación a la preeclampsia severa

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio comparativo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal para determinar la valoración pronóstica de diferentes hallazgos clínicos y de laboratorio en la progresión de preeclampsia a eclampsia, a través del empleo de un cálculo de probabilidades semejante a la evaluación de riesgo utilizada en un modelo de casos y controles. Se consideró un sólo resultado, la eclampsia, y con objeto de evitar la participación de factores de confusión se excluyeron los casos de Síndrome HELLP y muerte.

La población del estudio correspondió a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia o eclampsia que ingresaron al Departamento de Obstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el periodo comprendido del 1º de enero de 1995 al 31 de diciembre de

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existen hallazgos clínicos y de laboratorio que constituyan factores pronósticos implicados en la progresión de preeclampsia a eclampsia?.

OBJETIVO

Determinar los factores pronósticos clínicos, bioquímicos y hematológicos asociados a la evolución de preeclampsia a eclampsia.

HIPÓTESIS

Si la preeclampsia se caracteriza por alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación al embarazo normal y la preeclampsia severa progresa a eclampsia, entonces en la eclampsia existen alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación a la preeclampsia severa

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio comparativo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal para determinar la valoración pronóstica de diferentes hallazgos clínicos y de laboratorio en la progresión de preeclampsia a eclampsia, a través del empleo de un cálculo de probabilidades semejante a la evaluación de riesgo utilizada en un modelo de casos y controles. Se consideró un sólo resultado, la eclampsia, y con objeto de evitar la participación de factores de confusión se excluyeron los casos de Síndrome HELLP y muerte.

La población del estudio correspondió a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia o eclampsia que ingresaron al Departamento de Obstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el periodo comprendido del 1º de enero de 1995 al 31 de diciembre de

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existen hallazgos clínicos y de laboratorio que constituyan factores pronósticos implicados en la progresión de preeclampsia a eclampsia?.

OBJETIVO

Determinar los factores pronósticos clínicos, bioquímicos y hematológicos asociados a la evolución de preeclampsia a eclampsia.

HIPÓTESIS

Si la preeclampsia se caracteriza por alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación al embarazo normal y la preeclampsia severa progresa a eclampsia, entonces en la eclampsia existen alteraciones clínicas y bioquímicas en comparación a la preeclampsia severa

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio comparativo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal para determinar la valoración pronóstica de diferentes hallazgos clínicos y de laboratorio en la progresión de preeclampsia a eclampsia, a través del empleo de un cálculo de probabilidades semejante a la evaluación de riesgo utilizada en un modelo de casos y controles. Se consideró un sólo resultado, la eclampsia, y con objeto de evitar la participación de factores de confusión se excluyeron los casos de Síndrome HELLP y muerte.

La población del estudio correspondió a las pacientes con diagnóstico de preeclampsia o eclampsia que ingresaron al Departamento de Obstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el periodo comprendido del 1º de enero de 1995 al 31 de diciembre de

1999. La selección de los expedientes clínicos se realizó utilizando una tabla de números aleatorios.

Los controles se seleccionaron entre las mujeres con preeclampsia severa y que no presentaron al momento de su ingreso, crisis convulsivas, síndrome HELLP o muerte. Los casos fueron extraídos de las mujeres que progresaron a eclampsia sin la presencia de síndrome HELLP o muerte al momento de su internamiento hospitalario.

Considerando una diferencia del 30% en la exposición al factor de riesgo entre las pacientes con preeclampsia severa y aquellas con eclampsia, asignando una relación caso: control de 1: 3, con un nivel de confianza bilateral del 95% ($\alpha = 0.05$) y un poder de la prueba de 0.90 ($\beta = 0.10$), se incluyeron 90 pacientes con preeclampsia severa y 28 pacientes eclámpicas.

Se consideró como única variable dependiente la presencia de eclampsia y se estudiaron las siguientes variables independientes: edad materna, edad gestacional, fórmula obstétrica, control prenatal, antecedente de trastornos hipertensivos, cefalea, acúfenos, fosfenos, náusea-vómito, dolor en epigastrio, edema, hiperreflexia, cifras de presión arterial, biometría hemática, cuenta plaquetaria, química sanguínea y pruebas de función hepática. Los estudios de laboratorio fueron requeridos al momento de su hospitalización en el Servicio de Urgencias de Obstetricia y corresponden a las pruebas que forman parte del protocolo de estudio de estas pacientes.

Análisis estadístico

Para la descripción de los grupos se calcularon frecuencias simples, media y desviación estándar y para su comparación se emplearon las pruebas de z y t de Student para grupos independientes, de acuerdo a la escala de medición. Para la valoración pronóstica de los diferentes hallazgos clínicos y de laboratorio expresados en escala nominal dicotómica, se

utilizó el cálculo de la Razón de Momios (Odds ratio) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para el análisis estadístico se empleó la Prueba de Chi cuadrada (χ^2) considerando una asociación como estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$.

Para el análisis de los resultados se utilizaron el programa estadístico Jandel Sigma Stat® (Versión 2.0 para Windows) y el programa de análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat OPS/OMS (Versión 2.0 para Windows).

RESULTADOS

Se compararon los resultados de 28 pacientes con eclampsia y 90 pacientes con preeclampsia severa, en lo referente a sus características demográficas (Tabla I), cuadro clínico al ingreso (Tabla II) y sus parámetros hematológicos y de bioquímica clínica al momento del internamiento hospitalario (Tabla III). De este análisis se desprende que las mujeres que presentaron eclampsia tuvieron un control prenatal insuficiente, no alcanzando cinco consultas médicas durante el embarazo, lo que de acuerdo con algunas normas se considera el mínimo de controles necesarios para realizar un control efectivo.

La presencia de náusea y vómito fue significativamente mayor en las mujeres con eclampsia en comparación a las mujeres con preeclampsia (60.71% vs 8.88% , prueba de z; $p < 0.001$).

Al comparar diferentes parámetros hematológicos y de bioquímica clínica, se observó que la enzima Lactato Deshidrogenasa alcanzó valores significativamente superiores en las mujeres con eclampsia versus las mujeres con preeclampsia (405 ± 260 UI/L vs. 267 ± 175 UI/L respectivamente, t de Student; $p = 0.002$).

utilizó el cálculo de la Razón de Momios (Odds ratio) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para el análisis estadístico se empleó la Prueba de Chi cuadrada (χ^2) considerando una asociación como estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$.

Para el análisis de los resultados se utilizaron el programa estadístico Jandel Sigma Stat® (Versión 2.0 para Windows) y el programa de análisis epidemiológico de datos tabulados Epidat OPS/OMS (Versión 2.0 para Windows).

RESULTADOS

Se compararon los resultados de 28 pacientes con eclampsia y 90 pacientes con preeclampsia severa, en lo referente a sus características demográficas (Tabla I), cuadro clínico al ingreso (Tabla II) y sus parámetros hematológicos y de bioquímica clínica al momento del internamiento hospitalario (Tabla III). De este análisis se desprende que las mujeres que presentaron eclampsia tuvieron un control prenatal insuficiente, no alcanzando cinco consultas médicas durante el embarazo, lo que de acuerdo con algunas normas se considera el mínimo de controles necesarios para realizar un control efectivo.

La presencia de náusea y vómito fue significativamente mayor en las mujeres con eclampsia en comparación a las mujeres con preeclampsia (60.71% vs 8.88% , prueba de z; $p < 0.001$).

Al comparar diferentes parámetros hematológicos y de bioquímica clínica, se observó que la enzima Lactato Deshidrogenasa alcanzó valores significativamente superiores en las mujeres con eclampsia versus las mujeres con preeclampsia (405 ± 260 UI/L vs. 267 ± 175 UI/L respectivamente, t de Student; $p = 0.002$).

Con el objeto de determinar la valoración pronóstica de las variables clínicas y de laboratorio cuantificadas al momento de la admisión hospitalaria, se seleccionaron aquellas que mostraron diferencias entre ambos grupos, así como las que presentaron valores importantes en sus medidas de dispersión. Para dicotomizar las variables cuantitativas se definieron los puntos de corte de acuerdo a las cifras correspondientes al diagnóstico de preeclampsia severa sin otra complicación asociada. Las variables analizadas fueron las siguientes: presencia de náusea y vómito, cuenta de plaquetas $<100,000/uL$, creatinina sérica $>1mg/dL$, AST $>35 UI/L$, ALT $>40 UI/L$, DHL $>450 UI/L$, Bilirrubina Total $>1 mg/dL$ y Bilirrubina Indirecta $>.75 mg/dL$.

El análisis demuestra que las variables cuya presencia incrementa la probabilidad de empeorar el gradiente de la enfermedad de preeclampsia a eclampsia son: *náusea y vómito* (OR=13.9; IC95=3.5-6.0; $p<0.001$), *AST $>35 UI/L$* (OR=4.66; IC95=1.74-12.68; $p<0.001$), *ALT $>40 UI/L$* (OR=3.07; IC95= 1.01-9.35; $p=0.023$), *DHL $>450 UI/L$* (OR=9.56; IC95=1.49-76.88; $p<0.001$), *creatinina $>1mg/dL$* (OR=3.23; IC95=1.14-9.97; $p<0.05$) y *glucosa $>105 mg/dL$* (OR=6.6; IC95= 2.39-18.92; $p<0.001$) (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Tradicionalmente se ha considerado que la elevación de la presión arterial y un aumento significativo de la proteinuria son los signos más importantes para valorar la gravedad y el pronóstico en la preeclampsia. Además, la cefalea asociada a síntomas visuales se ha reconocido como un síntoma que precede a la aparición de crisis convulsivas. La exaltación de los reflejos miotáticos profundos también es frecuente.

Con el objeto de determinar la valoración pronóstica de las variables clínicas y de laboratorio cuantificadas al momento de la admisión hospitalaria, se seleccionaron aquellas que mostraron diferencias entre ambos grupos, así como las que presentaron valores importantes en sus medidas de dispersión. Para dicotomizar las variables cuantitativas se definieron los puntos de corte de acuerdo a las cifras correspondientes al diagnóstico de preeclampsia severa sin otra complicación asociada. Las variables analizadas fueron las siguientes: presencia de náusea y vómito, cuenta de plaquetas $<100,000/uL$, creatinina sérica $>1mg/dL$, AST $>35 UI/L$, ALT $>40 UI/L$, DHL $>450 UI/L$, Bilirrubina Total $>1 mg/dL$ y Bilirrubina Indirecta $>.75 mg/dL$.

El análisis demuestra que las variables cuya presencia incrementa la probabilidad de empeorar el gradiente de la enfermedad de preeclampsia a eclampsia son: *náusea y vómito* (OR=13.9; IC95=3.5-6.0; $p<0.001$), *AST $>35 UI/L$* (OR=4.66; IC95=1.74-12.68; $p<0.001$), *ALT $>40 UI/L$* (OR=3.07; IC95= 1.01-9.35; $p=0.023$), *DHL $>450 UI/L$* (OR=9.56; IC95=1.49-76.88; $p<0.001$), *creatinina $>1mg/dL$* (OR=3.23; IC95=1.14-9.97; $p<0.05$) y *glucosa $>105 mg/dL$* (OR=6.6; IC95= 2.39-18.92; $p<0.001$) (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Tradicionalmente se ha considerado que la elevación de la presión arterial y un aumento significativo de la proteinuria son los signos más importantes para valorar la gravedad y el pronóstico en la preeclampsia. Además, la cefalea asociada a síntomas visuales se ha reconocido como un síntoma que precede a la aparición de crisis convulsivas. La exaltación de los reflejos miotáticos profundos también es frecuente.

En las mujeres con síndrome de HELLP es significativamente mayor la presencia de síntomas gastrointestinales como náusea, vómito, dolor en epigastrio o en cuadrante superior derecho. En el curso del agravamiento de la preeclampsia ocurre un deterioro, en ocasiones considerable, de las funciones hepática, renal y en la coagulación.

En nuestro estudio se observó una frecuencia significativamente mayor de náusea y vómito en las mujeres que desarrollaron eclampsia en comparación a las mujeres con preeclampsia severa (OR= 13.9; IC95%= 3.5-60; $p < 0.0001$). Así mismo, las concentraciones de creatinina y de las enzimas hepáticas ALT, AST y DHL se encontraron elevadas de manera importante en las mujeres con eclampsia.

Nuestros resultados coinciden con lo reportado por Martin quien demostró que en las pacientes con preeclampsia severa, la presencia de náusea y vómito en asociación a deshidrogenasa láctica y aspartato aminotransferasa elevadas al momento de su ingreso hospitalario, representan factores de riesgo independientes para predecir morbilidad materna (34).

La química sanguínea aportó dos criterios como factores pronósticos en la progresión de preeclampsia severa a eclampsia. Por un lado la glucemia en las pacientes preeclámpicas tuvo un valor promedio de 91.68 ± 25.76 y en las pacientes eclámpicas el valor obtenido fue de 114.68 ± 32.85 con una ($p < 0.001$). Cuando la glucemia fue mayor o igual a 105mg/dl representó un factor pronóstico asociado a la progresión de preeclampsia severa a eclampsia (OR = 6.66, IC95%= 2.39-18.92; $p < 0.0001$). En el presente estudio se encontró también que un valor de creatinina mayor a 1mg/dl representa un factor pronóstico en la progresión de preeclampsia severa a eclampsia (OR=3.23, IC95%=1.14-9.97; $p < 0.011$).

En nuestra población, las cifras de presión arterial así como los síntomas visuales y la cefalea no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos y no constituyeron factores asociados a la progresión de preeclampsia a eclampsia.

Es importante resaltar que un control prenatal deficiente ocurrió más frecuentemente en las mujeres con eclampsia.

CONCLUSIONES

La preeclampsia es un síndrome progresivo y desafortunadamente resulta difícil reconocer el inicio de su presentación y la evolución del mismo. Si a lo anterior se le suma la deficiencia en el número y calidad de consultas recibidas durante el control prenatal, las condiciones serán favorables para que aumente la morbi-mortalidad materno-fetal asociada a esta condición.

Si bien se han realizado esfuerzos importantes para identificar los factores de riesgo asociados a la aparición de preeclampsia, no se han estudiado de la misma manera los factores pronósticos implicados en la progresión de preeclampsia a eclampsia, síndrome HELLP y muerte. La importancia de estos radica en la posibilidad de identificar oportunamente a las mujeres con mayor probabilidad de agravamiento y realizar en ellas una vigilancia más estrecha o una aproximación terapéutica diferente.

En este estudio se encontró que la presencia de náusea y/o vómito, glucosa mayor de 105 mg/dl, creatinina sérica \geq 1mg/dl, aspartato amino transferasa y alanino amino transferasa con valores mayores de 35UI y 40UI/L respectivamente, así como deshidrogenasa láctica mayor de 450 UI/L se relacionan a la progresión de preeclampsia severa a eclampsia.

Es importante destacar que la presencia de náusea y/o vómito, no debe pasar inadvertida y su presencia en una mujere con preeclampsia constituye un elemento ominoso y que se puede obtener desde la misma historia clínica, justificando un manejo medico más intensivo en estas pacientes sin que resulte necesario esperar el reporte de laboratorio. Todo esto, con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad materna y perinatal.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

	PREECLAMPSIA (n=90)	ECLAMPSIA (n=28)	p
Edad	24.57 ± 6	21.96 ± 6.4	0.05
Edad Gestacional	37.08 ± 4.7	33.51 ± 4.6	<0.001*
Fórmula Obstétrica			0.427
Gesta 1	64 (71.1%)	21 (75%)	
Gesta 2	12 (13.3%)	2 (7.1%)	
≥Gesta 3	14 (15.5%)	2 (7.1%)	
Control Prenatal ≥ 5 consultas	36 (40%)	4(14.3%)	0.023*

* p<0.05. Diferencia estadísticamente significativa.

TABLA II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO

	PREECLAMPSIA (n=90)	ECLAMPSIA (n=28)	p
Acúfenos	21 (23.33%)	6 (21.43%)	0.935
Fosfenos	24 (26.66%)	7 (25%)	0.938
Cefalea	52 (57.77%)	16 (57.14%)	0.873
Náusea y vómito	8 (8.88%)	17 (60.71%)	<0.001*
Dolor en epigastrio	7 (7.77%)	4 (14.24%)	0.511
Edema	72 (80%)	21 (75%)	0.764
Hiperreflexia	69 (76.66%)	26 (92.86%)	0.106
Presión arterial sistólica (mm Hg)	152 ± 16	154 ± 22	0.616
Presión arterial diastólica (mm Hg)	103.21 ± 8.6	99.64 ± 18.4	0.159
Presión arterial media (mm Hg)	119 ± 9.9	117.74 ± 17	0.627

* p<0.05. Diferencia estadísticamente significativa.

TABLA III. PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

	PREECLAMPSIA	ECLAMPSIA	p
Hemoglobina (g/dL)	12 ± 1.9	12.5 ± 2.4	0.257
Hematocrito (%)	36.9 ± 5.4	38.2 ± 7	0.303
Plaquetas (x10³ /uL)	173.4 ± 79.4	176.7 ± 72.2	0.845
Tiempo de Protrombina (seg)	17.2 ± 12.3	14.4 ± 1.4	0.233
Tiempo Parcial de Trmboplastina (seg)	33.1 ± 9.2	30 ± 7	0.104
Glucosa (mg/dL)			
Creatinina sérica (mg/dL)	1.09 ± 1.8	0.96 ± .3	0.705
Nitrógeno de Urea (mg/dL)	11.01 ± 3.6	12.05 ± 3.9	0.193
Alanina aminotransferasa, ALT (UI/L)	49.71 ± 90.04	63 ± 85	0.492
Aspartato aminotrasferasa, AST(UI/L)	58.18 ± 125	95 ± 142	0.190
Lactato Deshidrogenasa (UI/L)	267 ± 175	405 ± 260	0.002*
Bilirrubina Total (mg/dL)	0.61 ± 0.7	0.50 ± 0.40	0.431
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0.41 ± 0.4	0.4 ± 0.4	0.908

* p<0.05. Diferencia estadísticamente significativa.

TABLA IV. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA PROGRESIÓN DE PREECLAMPSIA A ECLAMPSIA

	OR	IC95%	p
Náusea y vómito	13.9	3.5 - 60	0.0001***
Plaquetas <100,000/uL	2.45	0.68 - 8.67	0.112
AST > 35 UI/L	4.66	1.74 - 12.68	0.0004***
ALT > 40 UI/L	3.07	1.01 - 9.35	0.023*
DHL > 450 UI/L	9.56	1.49 - 76.8	0.002**
Bilirrubina Indirecta > 0.75 mg/dL	2.04	0.35 - 10.82	0.342
Bilirrubina Total > 1 mg/dL	2.58	0.42 - 14.98	0.219
Glucosa ≥ 105 mg/dL	6.6	2.39 - 18.92	0.0001***
Creatinina > 1 mg/dL	3.23	1.14 - 9.97	0.01*

* p<0.05

** p<0.01

*** p<0.001

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Noguera MF, Ayala T, Arredondo F, Allen M. Algunos conceptos sobre preeclampsia – eclampsia y los avances en su evaluación por algunas pruebas de laboratorio. *Ginec Obstet Mex* 1997; 65:300.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of Preeclampsia. Washington ACOOG, 1986.
3. Dennis A, Davey, MacGillivray M. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 892-8.
4. Braun KP, Gant NF, Olson CM, Parisi V, Forrest KA. A discriminant function for preeclampsia: Case – control study of minor hemoglobins, red cell, enzymes and clinical laboratory values. *Am J of Perinatology* 1997; 14:5:297-302.
5. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159-67.
6. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 175: 460-4.
7. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Subsequent pregnancy outcome and long – term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 125-9.
8. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, Van Dorsten P. Risk factor for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med* 1998; 339: 667-71.

9. Martin JN, Blake PG, Perry KG, McCaul FR, Hess WL, Martin RW: The natural history of HELLP syndrome: Patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500-13.
10. Tominaga T; Page EW: Accommodation of the human placenta to hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 94: 679-85.
11. Villanueva LA, Pedernera E, García E. Bases fisiopatológicas de la preeclampsia: una hipótesis. *Ginec Obstet Mex* 1999; 67: 247.
12. Belizán JM, Villar J, Repke J. The relationship between calcium intake and pregnancy – induced hypertension: Un – to date evidence. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 898-902.
13. Knapen MF, Mulder TP, Van Rooij I, Peters WH, Steegers EA. Low Platelets Syndrome. *Obstet Gynecol* 1998; 92:1012-15.
14. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Plasma endothelin and big endothelin levels in women with severe preeclampsia or HELLP- syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 1999; 262 (3-4): 113-9.
15. Backe J, Bussen S, Steck T. Significant decrease of maternal serum serotonin levels in singleton pregnancies complicated by the HELLP syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1997 Dec; 11 (6): 405-9.
16. Osmer RG, Schütze, Diedrich F, Wehry B, Kraut. Increased serum levels of hyaluronic acid in pregnancies complicated by preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 341-5.
17. Endersen MJ, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 440.7.

18. Lorentzen B, Endersen MJ, Hovig T, Haug E, Henriksen T. Sera from preeclamptic women increase the content of triglycerides and reduce the release of prostacyclin in cultured endothelial cell. *Thromb Res* 1991; 63: 363-72.
19. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1695-700.
20. Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1-5.
21. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1313-6.
22. Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, Chir B, Gebiskir J. Platelets and uric acid in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1038-9.
23. Hsu CD, Chung YK, Lee IS, Chouk, Copel JA. Maternal serum uric acid levels in preeclamptic women with multiple gestations. *Am J Perinatology* 1997; 14: 613-17.
24. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD, Katz AT, Lichting J. A biopsy study of hypertension in pregnancy In: eds. *Pregnancy hypertension*. Baltimore: University Park Press, 1989: 333-6.
25. Borglin NE. Serum transaminase activity in uncomplicated and complicated pregnancy and in newborns. *J Clinical Endocrin Metab* 1998; 18 872-7.
26. Romero R, Vizoso J, Emamian M. Clinical significance of liver dysfunction in pregnancy induced hypertension. *Am J Perinatol* 1988; 5: 146-51.

27. Verhaeghe J, Anthony J, Davey DA. Platelet count and liver function tests in proteinuric and chronic hypertension in pregnancy. *S Afr Med J* 1990; 79: 590-4.
28. Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J of Obstet and Gynecol* 1997; 104: 246-50.
29. Roberts WE, Perry KG, Woods JB, Files JC, Blake PG. The intrapartum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: Is it predictive of later hemorrhagic complications?. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 799-804.
30. Kramer RL, Izquierdo LA, Gilson GJ, Curet LB, Qualls RC. "Preeclamptic Labs". *J Reprod Med* 1997; 42: 223-228.
31. Agudelo AC, Goeta AC. Case – Control study of risk factors for Complicated Eclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90:172-5.
32. Leitch CR, Cameron AD, Waker JJ. The changing pattern of eclampsia over a 60 – year period. *Br J of Obstet Gynecol* 1997; 104: 917-22.
33. Sibai BM, Sarinoglu C, Mercer BM. Pregnancy outcome after eclampsia and long – term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1757-63.
34. Martin JN, May WL, Magann EF, Terrone DA, Rinehart BK. Early risk assessment of severe preeclampsia: admission battery af symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (6pt1): 1407-14.