

11217 68, 2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DR. J. ROBERTO AHUED AHUED

~~DIRECTOR GENERAL~~

Ma. Antonia Ruiz
INTEP 9-00

PROFESOR TITULAR
NIVELES DE ANTITROMBINA III Y SU RELACION
CON EL PRONOSTICO FETAL Y GRAVEDAD DE
LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA INDUCIDA
POR EL EMBARAZO

DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

JULIAN RUIZ ANGUAS

TUTOR:

DR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ
DRA. IRMA CORIA SOTO
MTRA. MARCELA ZAMBRANA CASTAÑEDA

0281103

Facultad de Medicina
Sec. de Servs. Escolares

JUL. 6 2000

Unidad de Servicios Escolares
PPL de México, D.F.

1999.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A MIS PADRES:

Por sus palabras de aliento, su invaluable esfuerzo, e inculcar en mí el
deseo de superación

A MI TIA MARTHA , JORGE, JASON Y MI ABUELA LUPITA:

Por creer en mí y apoyarme en todo momento.

A SHERE:

Por su amor y comprensión.

A MIS MAESTROS:

Por sus sabios consejos y enseñanzas

GRACIAS.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	2
FISIOPATOLOGIA DE LA PRECLAMPSIA	3
CASCADA DE LA COAGULACION	8
ANTECEDENTES	12
JUSTIFICACION	18
HIPOTESIS	19
OBJETIVOS	19
METODOLOGIA	20
RESULTADOS	24
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	38

INTRODUCCION

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) es un síndrome de causa desconocida que se caracteriza por edema de cara y manos, hipertensión y proteinuria, después de la vigésima semana de la gestación, y puede evolucionar a un estado similar al de las crisis convulsivas; En estos casos se considera al trastorno como eclampsia, cuadro que conlleva a la posibilidad de muerte de la madre o el feto.

La preeclampsia se presenta en un 6-8 % de los embarazos, con mayor frecuencia en las primigestas, reportando autores como Zuspan incidencias de hasta un 85% (22). Así mismo se presenta con mayor incidencia en las gestaciones múltiples (14-20%) y hasta en un 30% en mujeres con anomalías uterinas graves, observándose también una incidencia de 25% en pacientes con hipertensión crónica, o nefropatía crónica. (22)

A pesar de que la preeclampsia tiene una incidencia aproximada del 7%, ésta produce el 22% de las muertes perinatales y el 30% de las muertes maternas en Estados Unidos (1)

No se conoce la causa o causas de la preeclampsia pero la enfermedad es propia de la mujer, y hasta la fecha no se cuenta con un modelo animal satisfactorio para estudiarla. Zuspan sugiere que la preeclampsia probablemente sea debida a un defecto congénito que se adquiere en el momento de la implantación del huevo y por tal motivo no es evitable, el curso de la enfermedad puede aplacarse, pero el fenómeno específico no puede impedirse.

FISIOPATOLOGIA DE LA PREECLAMPSIA

A pesar de decenios de investigación no se conoce en detalle la patogenia de la preeclampsia. Por costumbre se le había clasificado como enfermedad hipertensiva de la gestación por la importancia clínica del componente hipertensivo, sin embargo esto hizo que se prestara poca atención a otros factores patógenos tal vez más importantes. El concepto de que la hipertensión quizá no constituya un signo patogénico importante de la preeclampsia se basa en varias pruebas. En primer lugar antes de que surja la hipertensión manifiesta aparecen innumerables cambios fisiopatológicos en pacientes con preeclampsia como mayor sensibilidad a los presores, disminución del volumen plasmático, alteración del túbulo renal proximal y actividad de la cascada de la coagulación. (4). En segundo lugar la morbilidad y la mortalidad perinatales guardan mayor correlación con algunos signos renales y de coagulación, que con la presión arterial. (4,16).

Muchos de los cambios fisiopatológicos que caracterizan a la preeclampsia esencialmente denotan una falla de las respuestas compensadoras propias del embarazo normal. El incremento del volumen plasmático que puede llegar a 50% del valor en el embarazo normal es menor o no se manifiesta en la preeclampsia.(4,11) El volumen eritrocítico no cambia en tal situación, de tal manera que a menudo hay un incremento del hematócrito.

La presión arterial por definición aumenta en comparación con las cifras medias en la paciente gestante normal al término del embarazo. La presión arterial es el resultado del gasto cardiaco y las resistencias

vasculares periféricas sin embargo en diversas publicaciones han señalado que el gasto cardíaco en la preeclampsia aumenta, es normal o disminuye. Tal discrepancia en los resultados quizás refleja diferencias en la intensidad y duración de la enfermedad. (4,11). Por tal motivo se deduce que la elevación de la presión se debe a un aumento de las resistencias vasculares periféricas. Estos resultados fueron corroborados al realizar mediciones directas del flujo de sangre a varios órganos, denotando un menor riego en las pacientes preeclámplicas (11).

Los signos hemodinámicos en la preeclampsia, a diferencia de los observados en la paciente normal pueden describirse como: Bajo volumen, Presión elevada, y resistencias vasculares elevadas.

La causa del vasoespasmo y la mayor sensibilidad a los agentes presores y circulantes no son consecuencia de mayores concentraciones de angiotensina II, noradrenalina o vasopresina. (8). Sin embargo en estudios realizados por autores como Oian, Sammour, Poland y Lucas, han encontrado incrementos en las concentraciones de angiotensina II en pacientes con preeclampsia, e inconsistentemente de noradrenalina. (11). Sin embargo una alternativa a la explicación del vasoespasmo en las pacientes con preeclampsia es una respuesta exagerada ante valores normales de vasopresores endógenos.(11)

En fechas recientes se ha demostrado que las pacientes con preeclampsia tienen mayores concentraciones plasmáticas de Endotelina-1, aunque en niveles mucho menores que los necesarios para producir contracción de músculo liso in vitro, sin embargo estas concentraciones circulantes reflejan una producción endotelial suficiente

para estimular vasoconstricción en el sitio de producción, o bien pueden potenciar una respuesta contractil a otros agonistas.(8,11)

La hipótesis de que las prostaglandinas vasodilatadoras son las encargadas de los cambios hemodinámicos en el embarazo normal, han hecho que se piense en la deficiencia de tales sustancias como causa de las alteraciones hemodinámicas en la preeclampsia (4). Estudios recientes se han orientado a determinar las diferencias en la producción o acumulación de prostaciclina y tromboxano A₂ en preeclámpticas y pacientes sanas. Se ha demostrado un incremento de la relación TXA₂/PGI₂ en la sangre venosa periférica, en la orina de la gestante, en la orina del feto, en el líquido amniótico, y en la placenta de pacientes con preeclampsia.(4,15,21). Las prostaglandinas a menudo actúan como mediadores y no como agonistas primarios, por tal motivo es probable que la alteración de la proporción entre tromboxano y angiotensina sea un fenómeno secundario y no un defecto primario en la síntesis o el metabolismo de las prostaglandinas.(4)

Se ha observado que el factor de relajación derivado del endotelio (EDFR) que es un compuesto labil del óxido nítrico dilata los vasos sanguíneos en la embarazada y los vuelve menos sensibles a los efectos vasopresores de hormonas vasoconstrictoras (4,9). Pinto y cols. Han demostrado que en reacción a la estimulación por Bradicinina se disminuye la producción de EDRF por parte de los vasos umbilicales perfundidos in vivo en productos de mujeres preeclámpticas, en comparación con los de pacientes normales (9).

Los cambios en la función renal observados en la preeclampsia son esencialmente contrarios a los que aparecen en el embarazo normal.

La filtración glomerular se explica solo parcialmente por una disminución del flujo renal. Sin embargo una explicación más obvia es debido a glomeruloendoteliosis en la cual los capilares glomerulares son ocluidos por células endoteliales vacuolizadas.(4,11).

La patogénesis de la proteinuria en la preeclampsia involucra primeramente cambios en el glomerulo. La ausencia de proteinuria normalmente se debe a impermeabilidad del glomerulo para proteínas de alto peso molecular y a la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular a nivel tubular. Entre más grande sea el daño a nivel de glomerulo más proteinuria habrá, y más grandes serán las proteínas capaces de atravesar el glomerulo.(11)

Existe un aumento en los niveles plasmáticos de ácido úrico, debido a un daño a nivel glomerular como se describió anteriormente, pero también a nivel tubular existe daño secundario a acidosis láctica (11).

En cuanto a la capacidad de concentración de orina, autores como Assali han determinado que existe una disminución de ésta. (11).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es un factor importante en la regulación de la presión y volumen vascular, las alteraciones en este sistema no se han definido con precisión en la preeclampsia, Múltiples estudios han demostrado un incremento o decremento en los niveles plasmáticos y en la actividad de la renina o ninguna modificación de ellos. Se desconoce la magnitud con la cual la angiotensina II y la aldosterona intervienen para conservar la presión arterial y la ingesta de sodio respectivamente en la preeclampsia. (4,11).

Los cambios en el sistema de coagulación pueden detectarse frecuentemente en la preeclampsia, pero por lo común no se manifiestan clínicamente. En la mayor parte de las pacientes los niveles procoagulantes (fibrinógeno, plaquetas y factores de coagulación) permanecen normales (10), lo cual sugiere que los cambios en la coagulación pudieran ser factores patógenos secundarios y no primarios. Sin embargo, las mediciones más sensibles de la activación de la coagulación indican que en muchas pacientes incluso con preeclampsia leve aparecen anormalidades sutiles del sistema de coagulación (4,6,10).

Se ha observado un aumento de la proporción entre el factor de Von Willebrand y la actividad coagulante del factor VIII que sugiere consumo de dicho factor. Dicho incremento suele anteceder a la aparición de hipertensión (4,6,10).

En la preeclampsia disminuyen los niveles de antitrombina III. (16,19,21). Se ha observado que el nivel de actividad plasmática de la AT III no cambia en la gestación normal, sin embargo disminuye la reserva o la capacidad de la gestante para conservar un nivel normal de actividad de tal sustancia cuando es sometida a estímulos.(4,16,19,21).

El número promedio de plaquetas en las preeclámpticas suele ser normal, pero las mediciones seriadas en pacientes individualizadas indican una disminución significativa antes del comienzo de la enfermedad clínica. También se ha señalado un incremento en el recambio y activación plaquetarios. (4,10).

Se ha señalado coagulación intravascular diseminada (CID) manifiesta en 7% de las mujeres con preeclampsia o eclampsia graves . La coagulación mencionada se manifiesta en forma de desaparición de

los procoagulantes en el interior de los vasos, la aparición intravascular de los productos de degradación de fibrina y la lesión de órgano terminal secundaria a la formación de microtrombos. El origen de la coagulación diseminada y de los cambios sutiles en los factores de coagulación que surgen con mayor frecuencia, sigue siendo punto de controversia (4). Pritchard y cols han destacado que la lesión vascular como consecuencia del espasmo de vasos es la causa de la activación de la coagulación en la preeclampsia intensa. Dicha lesión probablemente contribuye a la génesis de la CID.(4,10,11)

CASCADA DE LA COAGULACION

Se han descubierto más de 30 sustancias diferentes que afectan la coagulación de la sangre, presentes en ella y en tejidos; y pueden ser procoagulantes o anticoagulantes. Normalmente predominan los anticoagulantes. Una vez que existe una lesión sobre un vaso sanguíneo se forma el activador de protrombina, que va a catalizar la conversión de protrombina (factor II) en trombina, y esta a su vez actúa como enzima para convertir el fibrinógeno en hilos de fibrina (5).



los procoagulantes en el interior de los vasos, la aparición intravascular de los productos de degradación de fibrina y la lesión de órgano terminal secundaria a la formación de microtrombos. El origen de la coagulación diseminada y de los cambios sutiles en los factores de coagulación que surgen con mayor frecuencia, sigue siendo punto de controversia (4). Pritchard y cols han destacado que la lesión vascular como consecuencia del espasmo de vasos es la causa de la activación de la coagulación en la preeclampsia intensa. Dicha lesión probablemente contribuye a la génesis de la CID.(4,10,11)

CASCADA DE LA COAGULACION

Se han descubierto más de 30 sustancias diferentes que afectan la coagulación de la sangre, presentes en ella y en tejidos; y pueden ser procoagulantes o anticoagulantes. Normalmente predominan los anticoagulantes. Una vez que existe una lesión sobre un vaso sanguíneo se forma el activador de protrombina, que va a catalizar la conversión de protrombina (factor II) en trombina, y esta a su vez actúa como enzima para convertir el fibrinógeno en hilos de fibrina (5).



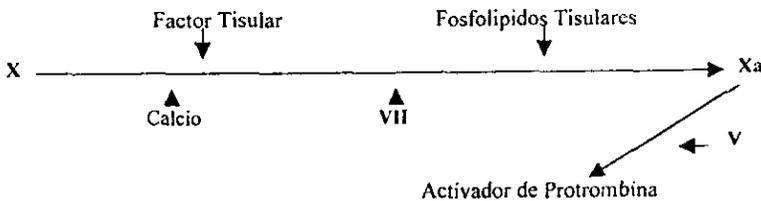
Hay dos formas principales en las que puede formarse el activador de protrombina:

- 1) Por vía extrínseca
- 2) Por vía intrínseca.

El mecanismo extrínseco comienza cuando el tejido traumatizado libera dos factores que inician el proceso de coagulación. Estos son: El factor tisular y los fosfolípidos tisulares.

Estos factores forman complejos con el factor VII de coagulación que actúan sobre el factor X para activarlo.(5)

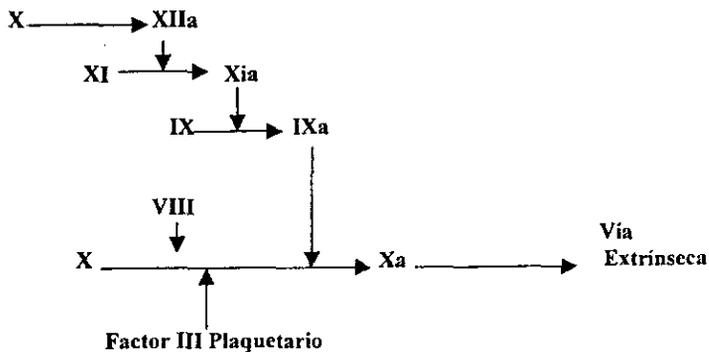
El factor Xa. Forma complejos con fosfolípidos tisulares y también con el factor V para formar el complejo denominado activador de protrombina., que va a romper la protrombina para formar trombina.(5)



El segundo mecanismo para iniciar la formación de activador de protrombina, y por tanto, para iniciar la coagulación, empieza con una perturbación del factor XII el cual se activa cuando entra en contacto con la colágena o cuando la pared endotelial es lesionada, simultáneamente también por adherencia a la colágena hay lesión a plaquetas las cuales liberan fosfolípidos, llamado frecuentemente factor III de plaquetas.(5)

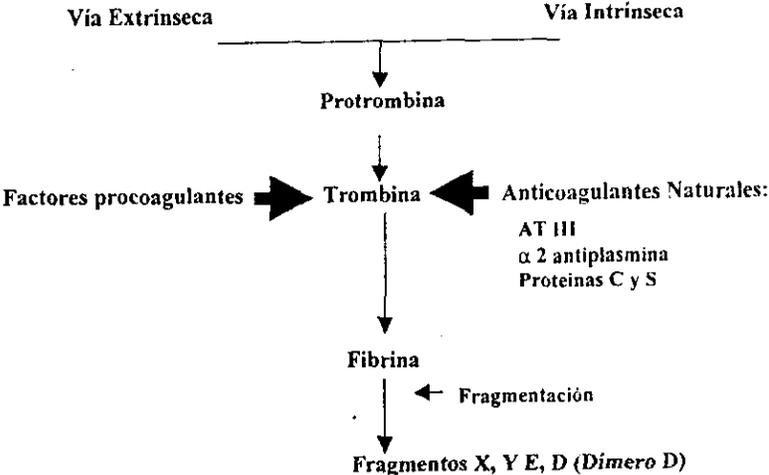
Posteriormente el factor XIIa actúa sobre el factor XI para activarlo también ,lo cual constituye la segunda etapa de la vía intrínseca. A su vez el factor XIa actúa sobre el factor IX para activarlo también.(5)

Finalmente el factor IXa. Actuando junto con el factor VIII y con el factor III plaquetario activan al factor X, y una vez activado este, entra a la vía extrínseca de la cascada de coagulación.(5)



Entre los anticoagulantes más importantes que hay en la sangre, se encuentran los que eliminan la trombina . Los dos más importantes son los filamentos de fibrina y una globulina llamada antitrombina III o también cofactor antitrombina heparina, ésta ultima bloquea el efecto de la trombina sobre el fibrinógeno, y luego inactiva la trombina unida durante los siguientes 12-20 min. (5). De tal manera que los valores de antitrombina III nos pueden indicar de manera indirecta la activación de

la cascada de la coagulación.



ANTECEDENTES

La relación entre la EHIE y la coagulación anormal ha desencadenado grandes debates científicos, sin embargo el punto a discutir no es si la preeclampsia depende de anormalidades de la coagulación sino el hecho de que tales anormalidades sean parte integral de la fisiopatología, o un efecto adverso del cuadro patológico.

Se ha observado que la antitrombina III se liga irreversiblemente a los factores X, VII y II de la cascada de coagulación. La actividad de la antitrombina III aumenta impresionantemente por acción de la heparina; y en ausencia de antitrombina III la heparina no inhibe la generación de trombina. La activación de la cascada de la coagulación no se produce sin el consumo de antitrombina III, por ello esta última constituye una indicadora sensible del exceso de actividad coagulante (18).

Muchos estudios de coagulación en el embarazo y la preeclampsia, que se practicaron antes de 1972 utilizaban índices bastante burdos de actividad de coagulación.

Weiner y Brandt en 1980 realizaron estudios de actividad de antitrombina III en 242 muestras de pacientes a lo largo del embarazo y en mujeres no embarazadas, no encontrando diferencia estadística entre los grupos de pacientes, ni tampoco cambios en los niveles de antitrombina III a lo largo del embarazo, reportando niveles de actividad de antitrombina III entre 68.17 y 69.17 UI de actividad, concluyendo que aunque no disminuyen los niveles de antitrombina III durante el embarazo normal, sí disminuye la reserva o la capacidad de la gestante

para conservar un nivel normal de actividad de esta sustancia cuando es sometida a estímulos. (19)

Otro estudio realizado en 1982 por Teisner y cols en el cual estudiaron a pacientes embarazadas durante el primero, segundo y tercer trimestres así como las pacientes no embarazadas, a las cuales se les realizó medición de antitrombinas, en especial la alfa 1 antitripsina, alfa 2 macroglobulina y antitrombina III, las cuales contribuyen en 25,25 y 50% respectivamente a la actividad antitrombótica en el ser humano, en este estudio se observó un ligero incremento en la antitrombina III circulante comparando el primer trimestre (80UI de actividad) con el segundo y tercero trimestres del embarazo (90UI de actividad en ambos), en cuanto a la comparación de niveles de antitrombinas entre pacientes embarazadas y no embarazadas (110 UI de actividad), se observó una concentración menor de antitrombina III en el embarazo. (14)

En 1980 Buller y cols observaron una disminución patológica de la antitrombina III, corroborada por mediciones funcionales e inmunitaria, en una mujer con preeclampsia grave (18).

En 1982 Weiner y Brandt destacaron por primera vez una disminución importante y potencialmente patológica en la actividad de antitrombina III en pacientes preeclámpicas comparadas con pacientes sanas o con hipertensión crónica, encontrando que los niveles de antitrombina III después de la aparición manifiesta de signos clínicos de preeclampsia eran menores (307.35 UI/l vs 185.7 UI/l), también observaron que la severidad del cuadro era directamente proporcional a la disminución en la actividad plasmática de la antitrombina III, así mismo los autores detectaron que la actividad de la antitrombina III

disminuyó incluso desde unas 13 semanas antes de la aparición de las manifestaciones clínicas , concluyendo que los niveles plasmáticos de antitrombina III pueden ser usados para el diagnóstico en pacientes con preeclampsia-eclampsia , ya que esta prueba presenta una sensibilidad del 100% con una especificidad de 93.6% como indicador de preeclampsia (20).

En 1983 Weenik y cols publicaron un estudio de 57 pacientes que clasificaron como poseedoras de hipertensión inducida por el embarazo, sin embargo 42% de éstas eran multíparas y solo 18% presentaban proteinuria, a pesar de estas deficiencias, los autores encontraron un decremento significativo en la actividad de antitrombina III incluso desde las 28 semanas de gestación. (17). Estos mismos autores en 1984 señalaron correlaciones significativas entre la actividad de antitrombina III, la gravedad del cuadro, sobre todo en cuando los niveles se encontraban por debajo de 69 UI/l encontrando que los niveles plaquetarios y de antitrombina III se correlacionaban inversamente con el grado de infartos placentarios, y la evidencia encontrada sugiere que los niveles de antitrombina III disminuyen debido a un aumento en la actividad trombótica vascular.(16).

En 1983 Weiner y cols indicaron la aplicación de la medición de antitrombina III como método auxiliar de diagnóstico de la preeclampsia en hipertensas crónicas , midieron de forma prospectiva la actividad plasmática de antitrombina III en 127 mujeres, de las cuales 42% eran hipertensas en el momento del estudio, observando que la actividad de la antitrombina III plasmática fue significativamente menor en aquéllas pacientes que presentaron preeclampsia sobreagregada (menos de 70UI

de actividad). Las pacientes con hipertensión crónica no complicada por preeclampsia tuvieron niveles de antitrombina III normales (mas de 70 UI de actividad). La sensibilidad y especificidad de los bajos niveles de actividad de antitrombina III en el diagnóstico de preeclampsia fueron de 76 y 91% respectivamente. La actividad de antitrombina III fue un elemento que predijo la ausencia de preeclampsia en 89% de las pacientes del estudio (21).

En fechas más recientes Weiner y Bonsib señalaron que la normalidad de la antitrombina III permitía predecir la ausencia de endoteliosis glomerular en las muestras de biopsia renal (18).

Otros autores como Savalievá y cols trataron de correlacionar alteraciones en la coagulación como mecanismo de iniciación en el desarrollo de preeclampsia, estudiando a 50 pacientes embarazadas con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, encontrando de manera retrospectiva que la heparina endógena y los niveles de actividad de la antitrombina III disminuían hasta en un 50% alrededor de los 15 días previos al desarrollo de la preeclampsia y eran particularmente bajos alrededor de 1 a 7 días previos a la aparición de los síntomas clínicos. (niveles con 62% de actividad en promedio) (12).

Estudios mas recientes como es el caso de Dekker y cols en 1995 trataron de determinar en pacientes que desarrollaban preeclampsia severa de manera temprana presentaban alteraciones hemostáticas con tendencia a la trombosis, se estudiaron 101 pacientes midiendo proteína C, proteína S, deficiencia de antitrombina III, anticoagulante lúpico, y anticardiolipinas IgG e IgM, encontrando disminución en los niveles de

antitrombina III en un 24.7%, resistencia a la proteína C en un 16%, y en un 29.4% se encontraron anticuerpos anticardiolipinas (3).

Otro estudio reciente realizado en Noruega por Schjetlein y cols compararon marcadores de coagulación y fibrinólisis en pacientes con preeclampsia y pacientes sanas, dichos marcadores fueron complejos trombina-antitrombina III, inhibidor del activador de plasminógeno 1 y 2, así como actividad de la antitrombina III, observando una disminución significativa de la antitrombina III y del inhibidor del activador de plasminógeno 2 en las pacientes preeclápticas, así mismo los dímeros D se encontraron significativamente elevados en las pacientes con preeclampsia severa (13).

Armstrong y cols al igual que en los estudios previos observaron que la concentración de antitrombina III era significativamente menor en preeclápticas que en un grupo testigo, encontrando que el restablecimiento de la antitrombina III en el puerperio fue rápido (2).

Así mismo los datos antes mencionados han sido corroborados por muchos otros, pero no por todos, como es el caso de Oian y cols, que concluyeron que la actividad de la antitrombina III no era alterada por la preeclampsia (7). Sin embargo dado que la antitrombina III es un parámetro fisiológico con límites muy amplios de cifras normales (70 a 120%) es posible que los resultados obtenidos se alteren dependiendo de la cifra basal (punto de corte) tomado como referencia. Hay diversas explicaciones metodológicas razonables de las diferencias entre los resultados de mediciones funcionales e inmunitarias, sin tener que atribuir las a heterogeneidad de las pacientes o de la enfermedad, ya que

la configuración de la antitrombina III cambia con la unión y la catabolia (18).

En resumen los estudios antes mencionados nos indican que existe una disminución en la actividad de la antitrombina III plasmática en pacientes preeclámpicas, sin embargo no existe un estudio en el que se comparen directamente un grupo de preeclampsia leve, uno con EHIE severa con un grupo control, en relación con antitrombina III y su asociación a complicaciones materno fetales.

JUSTIFICACION

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo es una entidad que se presenta con una gran frecuencia en la población de pacientes del INPer, y en muchas ocasiones con malos resultados perinatales, por lo que en este estudio se intenta relacionar la presencia de niveles bajos de antitrombina III con pobres resultados perinatales y complicaciones hematológicas maternas ya que en caso de que se observe una relación directamente proporcional entre niveles bajos de antitrombina III y peor evolución de la preeclampsia con malos resultados perinatales ésta pueda ser sea un parámetro para predecir la evolución de la preeclampsia y su asociación con asfixia y RCIU.

Así mismo serviría de base a otros estudios posteriores en donde se intente estudiar la activación de la antitrombina III como un factor para predecir la aparición de preeclampsia, ya que algunos autores refieren la presencia de niveles bajos de antitrombina III hasta 13 semanas antes de que se desarrollen los síntomas y exista elevación de la *tensión arterial*.

O bien actualmente se cuentan con liofilizados de antitrombina III, la cual podría ser utilizada como tratamiento en este tipo de pacientes en un futuro.

HIPOTESIS

Los niveles de antitrombina III por debajo de 70 UI se asocian con episodios de preeclampsia más severos y sus complicaciones (Síndrome de HELLP o trombocitopenia) así como con asfixia y retardo en el crecimiento intrauterino.

OBJETIVOS

- 1) Establecer asociación entre los niveles bajos de antitrombina III con retardo en el crecimiento intrauterino y asfixia perinatal
- 2) Establecer asociación entre los niveles bajos de antitrombina III con complicaciones de preeclampsia (Síndrome de HELLP y trombocitopenia)
- 3) Establecer asociación entre niveles bajos de antitrombina III con severidad del cuadro de Enfermedad Hipertensiva inducida por el embarazo

HIPOTESIS

Los niveles de antitrombina III por debajo de 70 UI se asocian con episodios de preeclampsia más severos y sus complicaciones (Síndrome de HELLP o trombocitopenia) así como con asfixia y retardo en el crecimiento intrauterino.

OBJETIVOS

- 1) Establecer asociación entre los niveles bajos de antitrombina III con retardo en el crecimiento intrauterino y asfixia perinatal
- 2) Establecer asociación entre los niveles bajos de antitrombina III con complicaciones de preeclampsia (Síndrome de HELLP y trombocitopenia)
- 3) Establecer asociación entre niveles bajos de antitrombina III con severidad del cuadro de Enfermedad Hipertensiva inducida por el embarazo

METODOLOGIA

En el periodo comprendido entre el 1 de Abril y el 29 de Octubre de 1999, se estudiaron 61 pacientes en el Instituto Nacional de Perinatología las cuales se dividieron en 3 grupos: 22 pacientes sanas, 19 pacientes con EHIE leve y 20 pacientes con EHIE severa dentro de las cuales se incluyó la eclampsia y la inminencia de eclampsia, todas las pacientes fueron escogidas aleatoriamente en el servicio de Urgencias, en el Instituto Nacional de Perinatología, de acuerdo a los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con embarazo entre 30 y 40 semanas de gestación

Pacientes con preeclampsia severa (incluyendo inminencia de eclampsia, o eclampsia) diagnosticados de acuerdo a criterios diagnósticos del INPer

Pacientes con preeclampsia leve diagnosticada de acuerdo a los criterios diagnósticos del INPer

Pacientes entre 18 y 35 años de edad

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con Hipertensión arterial crónica, Nefropatía o Lupus eritematoso sistémico

Pacientes con alguna endocrinopatía (Diabetes, Hipo o Hipertiroidismo)

Pacientes con embarazo gemelar

Pacientes cardiopatas

Pacientes con alteraciones hematológicas conocidas o eventos trombóticos previos

Pacientes bajo tratamiento anticoagulante

Pacientes con Hepatopatía crónica

El diagnóstico de la EHIE se basó en los criterios utilizados por el Instituto Nacional de Perinatología que a su vez corresponden a los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia, catalogando a las pacientes en EHIE leve, Severa, Inminencia de eclampsia y eclampsia:

1)PREECLAMPSIA LEVE: Presión sistólica mayor o igual a 140 mmHg o elevación mayor o igual a 30 mmHg sobre la presión habitual. Presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg o elevación mayor o igual a 15 mmHg sobre la presión habitual. Presión arterial media mayor o igual a 106mmHg. Proteinuria menor a 3 gr en orina de 24 Hrs. Edema persistente de extremidades o cara.

2)PREECLAMPSIA SEVERA: Presión sistólica mayor o iguala 160 mmHg. Presión diastólica mayor o igual a 110mmHg. Presión arterial media mayor a 126 mmHg. Proteinuria mayor a 3 gr en 24 Hrs. Edema generalizado (2 o más signos de los anteriores) o uno de los siguientes signos: Presión sistólica mayor o igual a 180mmHg.Presión diastólica mayor o igual 120mmHg. Presión arterial media mayor o igual a 140mmHg. Proteinuria mayor a 5 gr en orina de24 Hrs.

3)INMINENCIA DE ECLAMPSIA: Presión arterial sistólica mayor de 185mmHg, con presión arterial diastólica mayor a 115mmHg. Proteinuria mayor a 10 gr en orina de 24 Hrs. Estupor. Perdida total o parcial de la visión, Dolor en barra en epigastrio. Hiperreflexia generalizada.

4)ECLAMPSIA: Cuando a cualquiera de las entidades previas se agrega crisis convulsivas o estado de coma.

Una vez identificadas a las pacientes se les tomó una muestra de sangre venosa en el momento en que se realizó el diagnóstico de la EHIE, y se colocó en tubo de ensaye con citrato de sodio, inmediatamente se centrifugó la muestra para separar el suero y se almacenaron las muestras en ultracongelación a -4 grados centígrados, posteriormente para su procesamiento, se descongelaron las muestras a 37 grados centígrados durante 5 min. Finalmente se realizó medición de antitrombina III por medio de colorimetría con reactivos Berichrom, en el área de Hematología del Laboratorio central del Instituto Nacional de Perinatología.

En cuanto a las complicaciones fetales y maternas como son: retardo en el crecimiento intrauterino, Asfixia perinatal, Calificación de Apgar, Peso al nacimiento, Edad gestacional al momento del nacimiento, vía de nacimiento, y títulos de plaquetas en sangre materna, se recabaron de los expedientes clínicos de las pacientes y de los recién nacidos.

Las variables estudiadas se definieron:

RCIU: Recién nacido con un peso por debajo de la percentila 10 para su edad gestacional, de acuerdo a las tablas de crecimiento y desarrollo utilizadas en Normas y Procedimientos de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología.

Asfixia perinatal: Se considera asfixia perinatal en aquéllos recién nacidos que presenten pH en sangre arterial un pH igual o menor a 7.1

Síndrome de HELLP: Síndrome caracterizado por anemia hemolítica trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas asociado a pacientes embarazadas o púerperas, con diagnóstico de preeclampsia o eclampsia, se clasifica en 3 estadios:

- I) Plaquetas por debajo de 50,000
- II) Plaquetas entre 50 y 100,000
- III) Plaquetas entre 100,000 y 150,000

Trombocitopenia: Se considera trombocitopenia cuando existe una cuenta plaquetaria total, menor a 150,000.

Niveles de antitrombina III: Se refiere a la cantidad de antitrombina III y se expresa en UI/ ml.

RESULTADOS

De las 61 pacientes que se incluyeron en el estudio, 22 pacientes no presentaban patología asociada, 19 pacientes presentaban EHIE leve y 20 pacientes EHIE severa.

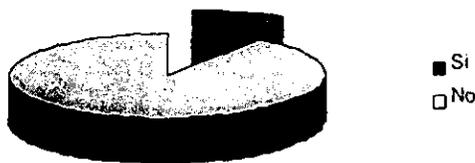
La edad promedio de las pacientes fue de 26.62 años (+/- 5.15) con un rango entre 18 y 35 años, en cuanto a la paridad de la población estudiada fue de 2.11 embarazos (+/- 1.27) con un rango entre 0 y 6 embarazos con una media de 2.0 embarazos. En cuanto al antecedente de abortos se observó un promedio de 0.295 (+/- 0.667) con un rango entre 0 y 3, con respecto a las cesáreas se observó un promedio de 0.754 (+/- 0.745) con una media de 1 en un rango entre 0 y 3.

En lo que respecta a la resolución del embarazo en 30 pacientes se realizó cesárea, en 15 pacientes la resolución fue vaginal, pero con aplicación de fórceps, y 16 pacientes tuvieron una eutocia.



En lo que respecta a los resultados perinatales, la edad gestacional de los recién nacidos en promedio fue de 36.81 semanas (+/-3.27) con una media de 38.10, el peso al nacimiento de los productos fue de 2632.80 gr (+/- 796.68) con una media de 2750.00 y la calificación de Apgar obtenida en los recién nacidos se observó al minuto un promedio de 7.39 (+/-1.91) con una media de 8.0 y a los 5 minutos de 8.7 (+/- 0.3) con una media de 9, cabe mencionar que una paciente presentó óbito a las 33 semanas. La presencia de retardo en el crecimiento intrauterino se observó en 6 casos (9,8%) y el resto 55 casos (90.2%) presentaban un peso adecuado para la edad gestacional.

RETARDO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO



La presencia de asfixia se observó en 5 recién nacidos (8.2%) y el resto, 56 casos (91.8%) no presentaron asfixia perinatal.

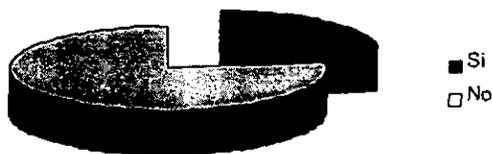
ASFIXIA PERINATAL



Con respecto a las alteraciones hematológicas los niveles de antitrombina III en promedio fueron de 84.476 UI/ml (+/-10.16) con una media de 85.67, y los títulos plaquetarios en promedio fueron de 208,887 (+/-70,123) con una media de 224,000 plaquetas.

Se observó presencia de trombocitopenia en 14 pacientes (23%) y el resto, 47 pacientes (77%), presentaban títulos de plaquetas normales

TROMBOCITOPENIA



Finalmente en cuanto a complicaciones maternas, se observó que el síndrome de HELLP, se presentó en 3 casos (4.9%).



Al realizar la comparación entre los 3 grupos de pacientes con relación a la paridad de las pacientes, se observó por análisis de varianza que no existía diferencia significativa entre los grupos. $F=0.3241$ ($p<0.05$). En cuanto a la edad de las pacientes al realizar la comparación, se observó una diferencia significativa $F=0.0008$ ($p<0.05$), ya que en el grupo de las pacientes con EHIE leve y severa el promedio de edad materna fue de 28.25 y 28.57 años respectivamente a diferencia del grupo de pacientes sanas en donde el promedio de edad fue de 23.45.años.

Así mismo en la vía de resolución, se observó una diferencia estadística entre los tres grupos, en cuanto al nacimiento por cesárea

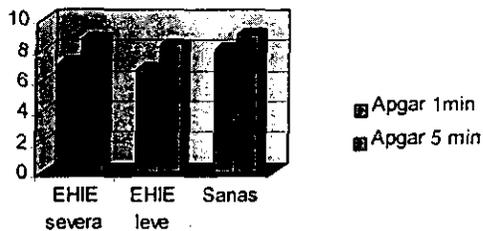
F=0.125 ($p<0.05$), ya que en las pacientes con EHIE severa, únicamente se resolvió el embarazo por vía vaginal en dos casos.

Resolución por Cesárea

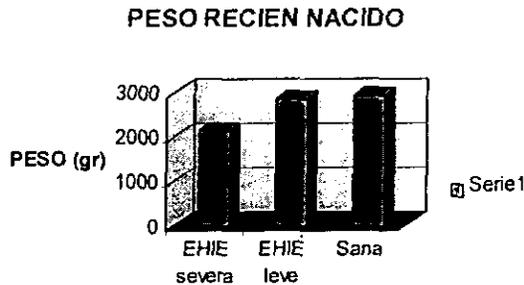


En cuanto a los resultados perinatales al realizar la comparación entre los tres grupos, se observó que la calificación de Apgar al minuto no presentaba diferencia estadística entre los tres grupos $F=0.802$ ($p<0.05$), igualmente en el Apgar a los 5 minutos no se encontraron diferencias entre los tres grupos $F=0.2563$ ($p<0.05$).

CALIFICACION DE APGAR

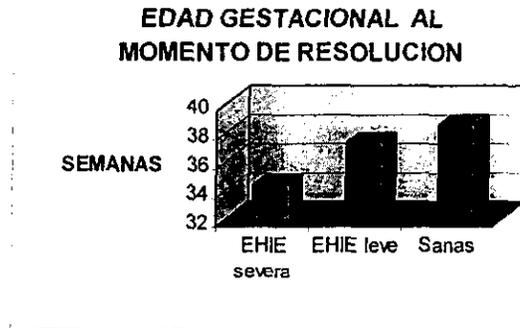


Con relación al peso del recién nacido, se observó una diferencia estadística y significativa entre los grupos $F=0.0017$ ($p<0.05$), ya que en los recién nacidos del grupo de pacientes con EHIE severa presentaban en promedio un peso de 2132 gr, en comparación a los hijos de pacientes con preeclampsia leve y sanas que presentan peso promedio de 2839 y 2909 gr respectivamente.



En cuanto a la edad gestacional al momento de la finalización del embarazo comparando los tres grupos, se observó una diferencia estadística por análisis de varianza $F=0.0001$ ($p<0.05$) encontrándose que en el grupo de EHIE severa la edad gestacional al nacimiento fue de

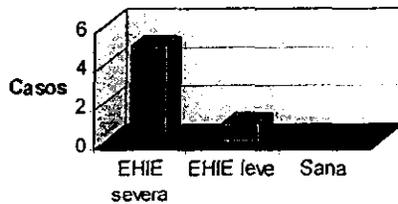
34.37 semanas y para el grupo de EHIE leve y sanas de 37.37 y 38.53 semanas respectivamente.



Al tratar de establecer una asociación entre asfixia perinatal, y la severidad de la EHIE, al realizar prueba estadística de X^2 , se determinó un valor de 3.3314 ($p=0.18905$), no se logró observar una diferencia estadística entre los grupos, ya que únicamente se observaron 3 recién nacidos con asfixia en el grupo de las pacientes con EHIE severa. Sin embargo en el caso de retardo en el crecimiento intrauterino y la relación con la EHIE, se observó una $X^2 = 7.9526$ ($p<0.01875$), que es estadísticamente significativa, ya que un 25% de los recién nacidos del grupo con EHIE severa presentaron RCIU, y en las pacientes con EHIE

leve solo 1 caso. Sin embargo resultados pueden no ser confiables completamente debido al poco numero de casos presentes en el estudio.

RETARDO EN EL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

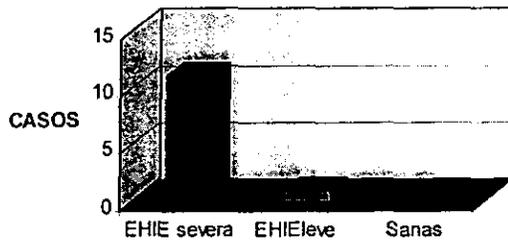


Finalmente en cuanto a las complicaciones hematológicas en las pacientes, al intentar correlacionar la gravedad de la EHIE con el síndrome de HELLP se observó una asociación estadística por medio de $X^2 = 6.4681$ ($p=0.03940$), la cual es estadísticamente significativa sin embargo al igual que en el apartado anterior, los resultados no son confiables completamente debido a poco numero de casos presentes, ya que únicamente 3 pacientes presentaron Síndrome de HELLP.

Con relación a trombocitopenia y la gravedad de la EHIE sí se observó una asociación estadísticamente significativa, por medio de la prueba de X^2 , con valor de 13.0406 ($p=0.0014$), ya que en pacientes con EHIE severa se observaron 11 casos de trombocitopenia, a diferencia del

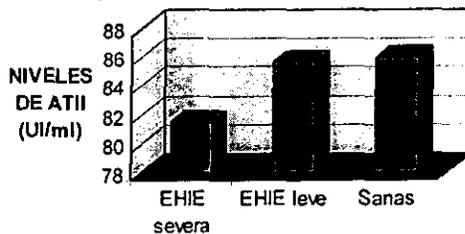
grupo con EHIE leve 1 caso y en las pacientes sanas no se observaron casos.

TROMBOCITOPENIA Y EHIE

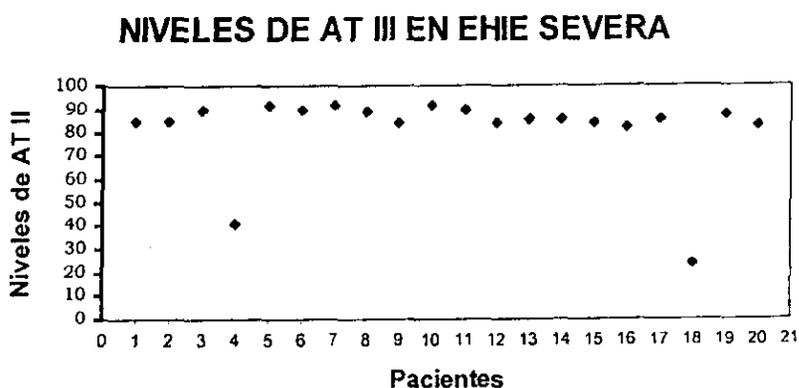


Con relación a los valores de antitrombina III, no se observó una diferencia estadística entre los tres grupos de pacientes por análisis de varianza $F=0.2942$ ($p<0.05$), ya que de las 61 pacientes únicamente dos presentaron niveles bajos de antitrombina III (por debajo de 70 UI/ml), siendo estas dos pacientes portadoras de EHIE severa, en ambas pacientes se observó trombocitopenia, y en una de ellas retardo en el crecimiento intrauterino.

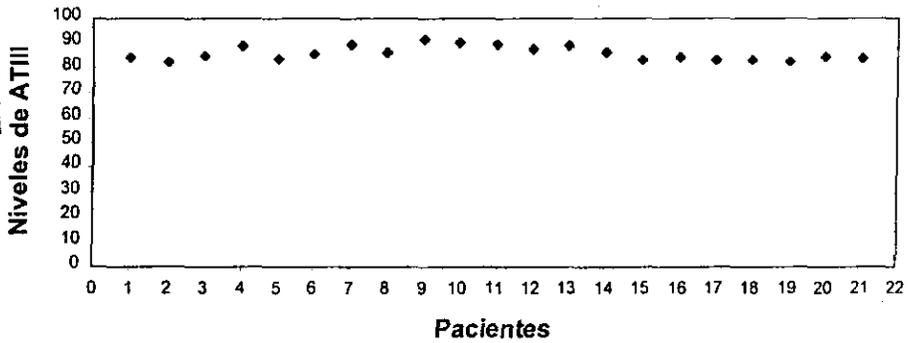
NIVELES DE AT III Y EHIE



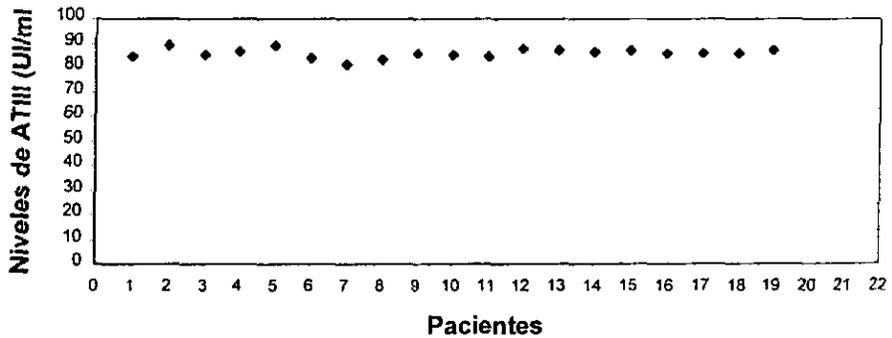
En las siguientes gráficas se muestran los niveles de antitrombina III de las pacientes en cada uno de los grupos, como se puede observar en la gráfica únicamente dos pacientes con EHIE severa presentan niveles bajos de AT III



NIVELES DE AT III EN EHIE LEVE



NIVELES DE AT III EN PACIENTES SANAS



CONCLUSIONES

En el presente estudio se intentó establecer una asociación entre niveles bajos de antitrombina III, y un mayor grado de severidad en la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, sin embargo no se logró establecer dicha asociación debido a que los niveles de antitrombina III en todas las pacientes se consideraron dentro de rangos normales, con un promedio de 84.47 UI/ml, a excepción de 2 pacientes del grupo con EHIE severa en las cuales se detectaron niveles de 23.65 y 40.74 respectivamente, ambas pacientes presentaron trombocitopenia, estos resultados, coinciden con estudios como el de Oian y cols en 1985 (7), el cual menciona que la antitrombina III no se altera por la preeclampsia, sin embargo se contrapone con estudios reportados en la literatura como es el caso de Weiner y Brandt en 1982 en donde los niveles de antitrombina disminuían notablemente en las pacientes con preeclampsia (20), o Savalievá que reporta disminución en los niveles de antitrombina III hasta en 50% antes del desarrollo de síntomas clínicos de preeclampsia (12) en el presente estudio se considera que los resultados obtenidos pueden no ser confiables debido al número reducido de pacientes en cada grupo; por lo que consideramos importante continuar captando pacientes para que el estudio tenga una validez estadística mayor, sin embargo se observó que los niveles de antitrombina III únicamente disminuyeron en pacientes con EHIE

severa, otro factor importante a comentar en cuanto a los resultados es que quizás la cantidad total de la antitrombina III no se altere, sino que el porcentaje de actividad sea lo que disminuya durante las alteraciones hematológicas en la preeclampsia, ya que algunos de los autores como Weiner y cols reportan porcentaje de actividad (21). Así mismo es importante mencionar que las diferencias de los resultados de mediciones de AT III pueden ser debida a que la configuración molecular de la Antitrombina III cambia con la unión y la catabolia, y según el sitio del antígeno, el anticuerpo reconoce AT III ligada o metabolizada parcialmente en diversos grados (18).

Sin embargo no existe duda en cuanto a que la EHIE al presentar vasoespasmo y daño al endotelio, va a condicionar trastornos hematológicos como es el caso de la trombocitopenia, la cual si se presentó con una frecuencia estadísticamente mayor en las pacientes con EHIE severa,

$\chi^2=0.00057$ ($p<0.05$).

En cuanto a la relación de la EHIE con trastornos fetales como el RCIU también se observó una asociación estadísticamente significativa con la EHIE severa, al igual que los productos pretérmino, esto se explica debido a que en la mayoría de las pacientes con EHIE severa la interrupción del embarazo se realiza inmediatamente una vez que se logra controlar las cifras tensionales o hay un deterioro evidente por clínica o por parámetros de laboratorio de la paciente. A diferencia de las pacientes con EHIE leve a las cuales se les inicia manejo y continúa el embarazo bajo vigilancia estrecha. Así mismo en relación a la asfixia perinatal, no se encontró diferencia estadística entre los tres grupos,

quizás debido a la atención oportuna de las pacientes en el momento del diagnóstico, ya que la mayoría de las pacientes con EHIE severa se interrumpió el embarazo dentro de las 24 hrs siguientes una vez realizado el diagnóstico.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio no podemos concluir que la antitrombina III sea un parámetro predictivo o que existe una asociación entre la trombina III y la severidad de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, sin embargo es indudable que existen cambios hematológicos producto de lesión en el endotelio vascular, por lo que se deberá continuar captando pacientes y realizar mediciones en la actividad de la antitrombina III en lugar de cantidad de antitrombina III y corroborar por medio de la presencia de dímeros D que son el producto de la lisis de fibrinógeno para corroborar que existe una activación en la cascada de la coagulación y validar aún más los datos obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Arias F. Preeclampsia y Eclampsia en: Arias F. Guía práctica para el embarazo de alto riesgo. Edit. Mosby/Doyma Libros. México. 1995; 10: 185-213.
- 2) Armstrong N.P.I, Tesiner B, Redman C.W.G, complement activation, circulating protease inhibitors and pregnancy-associated proteins in severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93:811-815.
- 3) Dekker G.A, De Vries J.I.P, Doelitzch P.M, Huijgens P.C, Von Bloomberg B.M.E, Jakobs C. et al. Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1042-1048.
- 4) Friedman S.A, Taylor R.N, Roberts J.M. Fisiopatología de la preeclampsia. *Clínicas de Perinatología* 1991; 4: 645-665.
- 5) Guyton A.C. Hemostasia y coagulación de la sangre en: Guyton A.C. Tratado de Fisiología Médica. Edit Interamericana. México. 1986; 9: 110-122.
- 6) Kitzmiller J.L, Captain J.E.L, Yelenosky P.F, Lucas W.E Hematologic Assays in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118: 362-367.

- 7) Oian P, Omsjo I, Martin M. J, Increased sensivity to thromboplastin synthesis in blood monocytes from preeclamptic patients. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 511-515.
- 8) Pedersen E.B, Christensen N.J, Christensen P. Preeclampsia-a state of prostaglandin deficiency? Urinary prostaglandin excretion, the renin-aldosterone system, and circulating catecholamines in preeclampsia. Hypertension 1983; 5: 105-111.
- 9) Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 507-513.
- 10) Pritchard J.A, Cunningham F.G, Mason R.A, Coagulation Changes in eclampsia: Their frequency and pathogenesis. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 855-864.
- 11) Roberts J.M. Pregnancy related hypertension en: Creasy R.K, Resnik R. *Maternal Fetal medicine principles and practice* Edit Saunders Co. Philadeplphia Penn. 1994; 49:804-843.
- 12) Savalieva G.M, Efimov V.S, Grishin V.L, Shalina R.I, Kashezheva A.Z, Blood coagulation changes in pregnant women at risk of developing preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1995; 48-3-8.

ESTA TESIS NO DEBE
 SER PRESTADA
 SIN EL ASIENTO DE LA
 BIBLIOTECA

- 13) Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia: association with intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 541-546.
- 14) Teisner B, Davey M.W, Grudzinkas J.G, Circulating antithrombins in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 62-64.
- 15) Walsh S.W, Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 335-340.
- 16) Weenik G.H, Treffers P.E, Vijn P, Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:1092-1097.
- 17) Weenik G.H, Bormm J.J, Ten Cate J.W, Antithrombin III levels in normotensive and hipertensive pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1983; 16: 230-235.
- 18) Weiner C.P, Síndrome de preeclampsia-eclampsia y coagulación. *Clínicas de Perinatología* 1991; 4: 690-707.

- 19) Weiner C.P. Plasma antithrombin III activity in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 601-603.
- 20) Weiner C.P, Brandt J, Plasma antithrombin III activity: An aid in the diagnosis of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 1: 275-281.
- 21) Yamaguchi M, Mori N: 6-keto prostaglandin F 1α , thromboxane B2 and 13,14 dihydro-15-keto prostaglandin F concentrations of normotensive and preeclamptic patients during pregnancy, delivery and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 121-127.
- 22) Zuspan F.P, Nuevos conceptos en el conocimiento de las enfermedades hipertensivas durante el embarazo. *Clínicas de Perinatología* 1991; 4: 637-643.