

11 217
20j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado

AS QUEX 1988
[Handwritten signature]

DIFICULTAD DEL COMO PREVENTIVO EN EL RETRASO DEL
CRECIMIENTO INTRAUTERINO EN LOS TRASTORNOS
HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia
presenta

DR. JOSE VINICIO ALFARO TAPIA



Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos"
ISSSTE

ISSSTE México, D.F.

**TESIS CON
FECHA DE GRADUACION**

1988



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.

INDICE

I.-INTRODUCCION

CONCEPTO

1

ANTECEDENTES

3

II.-FARMACOLOGIA

11

III.-OBJETIVO

11

IV.-MATERIAL Y METODOS

12

V.-RESULTADOS

14

VI.-COMENTARIOS

22

VII.-CONCLUSIONES

26

VIII.-BIBLIOGRAFIA

28

I.-INTRODUCCION.

CONCEPTO.

El retraso en el crecimiento intrauterino se puede definir como la falta de correlación entre el crecimiento esperado del feto y la edad cronológica de la gestación.

Se han identificado los factores de riesgo que predisponen a esta patología, encontrándose que las complicaciones maternas más frecuentes que se asocian a ella son:

- a).-Enfermedad hipertensiva cardiovascular.
- b).-Multiparidad.
- c).-Edad materna.
- d).-Antecedente de parto prematuro.
- e).-Concentración materna de hemoglobina.
- f).-Tabaquismo.
- g).-Enfermedad renal conocida.(18).

El principal mecanismo por el que se produce el retraso en el crecimiento intrauterino (RCI) es debido a la precipitación de fibrina en el espacio intervelloso con la consiguiente disminución en el aporte sanguíneo placentario, lo que conlleva a que el feto reciba una cantidad

menor de nutrientes y oxígeno, este efecto a través de un periodo prolongado produce dicha entidad. (1,2,15,23).

El RCI puede ser diagnosticado por métodos clínicos, bioquímicos y biofísicos. La desventaja de los parámetros clínicos y biofísicos es que realizan el descubrimiento muy tarde, usualmente también tarde para la compensación prenatal y la terapia preventiva.

La desventaja de los parámetros bioquímicos es que ellos están totalmente o solo correlacionados indirectamente con el peso fetal. Sin embargo su beneficio es que ellos reflejan el deterioro de la función fetoplacentaria antes que la pérdida de peso sea manifiesta. Si lo tenemos en cuenta podemos no solo realizar el diagnóstico antenatal sino evitar el infante hipotrófico.

ANTECEDENTES.

En los últimos años han aparecido en la literatura mundial múltiples trabajos encaminados a la prevención y o tratamiento del RCI ya que el mismo es causa de un aumento significativo de la morbimortalidad perinatal.(1).

Los estudios actuales están encaminados principalmente a su prevención a base de anticoagulantes. El uso del ácido acetilsalicílico y el dipiridamol como preventivos del aumento de los depósitos de fibrina se basaron en tratamientos previos de pacientes con trasplantes valvulares cardíacos artificiales y que posteriormente se embarazaban, llegando éstos a término, cuando en épocas anteriores se prohibía a tales pacientes embarazarse. En ocasiones am los medicamentos se han usado juntos con resultados superiores a su uso aislado.(3,4,5,7,8,9,10,12,13,14,17).

El dipiridamol también ha sido utilizado como tratamiento cuando los síntomas de insuficiencia placentaria están presentes y por lo tanto un retraso en el crecimiento es manifiesto, o en el momento del parto como se verá a continuación:

La búsqueda de una terapéutica medicamentosa en la asfíxia intrauterina durante el parto (pues no raras veces el deseado parto inmediato puede presentar un excesivo riesgo fetal o materno en razón de la situación obstétrica) ha revelado, que el dipiridamol despliega un favorable efecto sobre el equilibrio ácido base fetal y que precisamente en la preacidosis da lugar a una mejoría significativa del PH (tratamiento conservador de la asfíxia intrauterina reduciendo el déficit de base). Por consiguiente el dipiridamol puede recomendarse en las siguientes situaciones:

- 1.-En las asfixias en las que las cifras medidas del estado ácido base no hacen necesario un parto inmediato.
- 2.-En las asfixias en las que el parto inmediato se acompaña de un riesgo excesivo materno o fetal.
- 3.-Como medida profiláctica en partos peligrosos, en los que el grado de enfermedad materna o fetal no justifica todavía la aplicación de la cesarea primaria.

Quando se diagnostica la presencia de una acidosis infantil durante el parto en la clínica universitaria de

obstetricia de Giessen el tratamiento a base de dipiridamol es el siguiente: primero se administran 30 mg de dipiridamol por vía intravenosa y luego otros 200 mg en forma de goteo con 400 cc de una solución de glucosa al 5%. La velocidad de goteo es de 35 gotas por minuto; se controlan los gases sanguíneos cada 30 minutos. Si a pesar de ello aumenta la acidosis, se procede inmediatamente al parto por cesarea. (11, 6, 21, 22).

La hipercoagulabilidad en el embarazo y la disminución del volumen circulante en casos de hipertensión inducida por el embarazo contribuyen al depósito de fibrina en el espacio intervelloso, agravando la isquemia placentaria, en los casos más severos, los infartos placentarios son lo bastante grandes que causan abrupcio placentario. Por las razones anteriores la terapia con heparina ha sido intentada en muchos casos de hipertensión inducida por el embarazo, en la mayoría sin embargo, no ha sido de utilidad posiblemente porque la heparina es dada despues de que aparecen los signos y sintomas, tiempo en el cual las lesiones placentarias son extensas. (24).

La idea de terapia profiláctica con anticoagulantes se volvió sumamente atractiva y se inició el uso del ácido acetilsalicílico y dipiridamol.

En Calcuta (1981) Bhattacharya realizó un estudio en 42 mujeres con preeclampsia leve o moderada, diagnóstico basado en la gravedad de los siguientes signos: edema, proteinuria e hipertensión. El estudio fué doble ciego, usando en uno 100 mg de dipiridamol 3 veces al día y en otro un placebo. El dipiridamol fué empleado a partir de las 28 semanas de gestación; sus hallazgos más importantes fueron: el peso de los productos fué en término medio 300 mg más pesados en el grupo del dipiridamol; el área fibrinoide placentaria fué menor en este grupo; para su medición la placenta fué teñida con ácido fosfotúngstico-azul de anilina de Mallory. (15).

En Francia en 1982 Beaufils llevó a cabo un estudio sobre 57 mujeres con elevado riesgo de preeclampsia dividiéndolas en 2 grupos: grupo A (n=32) tratado con dipiridamol y ácido acetilsalicílico y grupo B (n=25) sin estos medicamentos. Los resultados obtenidos fueron 5 casos de

preeclampsia y 3 muertes fetales en el grupo B y ningún caso en el grupo A. Se midieron algunos otros parámetros como la cuenta plaquetaria, niveles de ácido úrico, peso fetal, volumen plasmático y peso placentario. La mayoría de los resultados no fueron significativos estadísticamente; sin embargo los estudios preliminares demuestran que la inhibición de la agregación plaquetaria por dipiridamol, cuando se aplica precozmente, despliega un efecto protector contra la preeclampsia en embarazos que presentan un riesgo elevado. (16).

Otros autores también han contribuido con nuevos adelantos en el conocimiento de los efectos del dipiridamol sobre el RCI, como Bonnar quien en 1975 al tratar esta patología con heparina y dipiridamol, demostraron que el precipitado de fibrina y de células cargadas de lípidos en el interior de las arterias espirales del útero grávido son las causantes y que al usar dipiridamol puede disminuir ya que bloquea las alteraciones en los vasos uterinos.

Conradit en 1976 al usar dipiridamol en mujeres embarazadas con síntomas clínicos y paraclínicos de insufi-

ciencia placentaria encontró que su uso aumenta el aflujo hemático placentario al disminuir la adhesividad plaquetaria y al reducir o prevenir la precipitación de fibrina perivascular y la oclusión de los vasos del sistema vellosos.

Como hemos visto hasta este momento la mayoría de los trabajos están encaminados hacia la prevención; pero existen otros en los cuales el dipiridamol ha sido dado cuando el embarazo ya se encuentra en el último trimestre y el RCI ya es manifiesto, como en el trabajo de Lauckner en 1981 en donde dió tratamiento a 10 embarazadas que cursaban con un embarazo entre las semanas 31 y 38, con sospecha de RCI, en las que estudiaron la acción cardiovascular de una inyección intravenosa de 30 mg de dipiridamol con ayuda de esfigmometría cuantitativa.

Se encontró que la presión arterial media experimentó un descenso moderado, se produjo un aumento breve de la frecuencia cardíaca con aumento del volumen sistólico y del volumen minuto cardíaco. La resistencia periférica total experimentó un significativo descenso. De ello resulta

probablemente un aumento de las proporciones uterinas de perfusión.(1,25,23).

Otra de las utilidades del dipiridamol es que ha sido utilizado en la coagulación intravascular en obstetricia, la cual generalmente se desarrolla a consecuencia de problemas sépticos, hemorrágicos y tóxicos que se observan en esta especialidad.

En la producción de este síndrome en los problemas obstétricos citados (especialmente en la toxemia gravídica), interviene como factor común de probable origen placentario la liberación de materiales tromboplásticos.

En estas pacientes además de la persistencia del estímulo inicial que produce el trastorno, el desencadenamiento de una coagulación intravascular diseminada, produce el consumo de factores hemáticos que ponen en peligro la vida. La fibrinólisis compensatoria aumentada repercute aún más en el estado hematológico de la paciente, especialmente por la formación anormal de productos de degradación de la fibrina que aumentan la falla hemostática.

Recientemente se ha mencionado que en pacientes con

problemas de coagulación no se obtienen los resultados esperados con heparina, aunque algunos autores apoyan su uso. Conociendo los diversos riesgos que imposibilitan su administración en pacientes obstétricas y basados en la baja frecuencia de efectos secundarios y la nula teratogeneci-dad del dipiridamol, tomamos en cuenta su efecto antiagre-gante plaquetario (para inhibir la primera fase de la coagulación o fase plaquetaria).

Los buenos resultados obtenidos en el 79% de los ca-sos, demuestran que actualmente ya es posible establecer un control sobre los padecimientos y complicaciones hema-tológicas que deterrminan la coagulación masiva particular-mente durante la gravidez, ya que es una condición que im-posibilita el empleo de los anticoagulantes convenciona-les. (26).

II.-FARMACOLOGIA.

El dipiridamol es un vasodilatador que inhibe la agregación y adhesividad plaquetaria aumentando la concentración de adenosina endógena al retardar su destrucción intracelular. Parece ser también estimulante de la adenilciclasa y bloqueador de la fosfodiesterasa con aumento consecuente del AMP cíclico intracelular.

Actúa en la fase primaria de la coagulación, sobre la agregación y aglutinación de los trombocitos, sin modificar en forma importante los tiempos de sangrado y coagulación, lo cual disminuye los riesgos de hemorragias severas en este tipo de pacientes y evita la aparición de complicaciones tromboembólicas.

Entre sus efectos colaterales se encuentran la cefalea y la aparición de un exantema.(26,24).

III.-OBJETIVO.

La finalidad del presente trabajo es conocer si el tratamiento con dipiridamol previene el retardo en el crecimiento intrauterino fetal en pacientes con enfermedad vascular hipertensiva que complica el embarazo.

IV.-MATERIAL Y METODOS.

El presente trabajo se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Perinatales (UCIPM), dependiente del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional "Lic Adolfo López Mateos" del ISSSTE, durante el periodo comprendido de marzo a noviembre de 1987.

31 mujeres que llevaban control prenatal fuera del hospital fueron enviadas a esta unidad por presentar un embarazo complicado con hipertensión arterial, todas tenían el antecedente de ciclos menstruales regulares y PUM conocida. El rango de edad fué de 19 a 35 años con un promedio de 26; se les diagnosticó preeclampsia basados en la presión arterial, sintomatología vasculoespasmódica, edema ó proteinuria en el examen general de orina.

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos: grupo A se incluyeron a 16 pacientes, a las cuales se administró dipiridamol a una dosis de 225 mg divididas en 3 tomas por un mínimo de tiempo de 4 semanas hasta la finalización de la gestación. Una paciente fué excluida por haber presentado un rash importante; grupo B incluyó a 15 pacientes que se

tomó como grupo control.

Durante su seguimiento fueron monitorizadas con USG para corroborar un crecimiento adecuado y con TCG para evaluar el bienestar fetal y detectar datos de sufrimiento fetal; se evaluaron los siguientes parámetros:

- 1.-Sintomatología clínica de las pacientes.
- 2.-Peso de los recién nacidos.
- 3.-Vía de terminación de la gestación.
- 4.-Valoración de los recién nacidos.
- 5.-Peso placentario.
- 6.-Cuenta plaquetaria al final del embarazo.
- 7.-Tiempo de protrombina.
- 8.-Casos de RCI.
- 9.-Edad de terminación de la gestación (semanas).

V.-RESULTADOS.

Tabla I

Retardo en el crecimiento IntrauterinoGrupos de edad

	Grupo A		Grupo B	
	No	%	No	%
-20 años	1	6.6	-	
21 a 25 años	5	33.3	5	33.3
26 a 30 años	2	13.3	4	26.6
31 a 35 años	5	33.3	6	40.0
36 a 40 años	2	13.3	-	
total	15	99.8	15	99.8

La paciente más joven del grupo A tenía 19 años y la de mayor edad 39 años.

En el grupo B, la de menor edad fué de 21 años y la de mayor edad de 35 años.

Encontramos que el mayor porcentaje de pacientes en el grupo A estaban en los rangos de edad entre los 20 a 25 años y de 31 a 35 años; en el grupo B el grupo mayor se

encontró en el rango de edad de 31 a 35 años.

Tabla II

Retraso en el Crecimiento Intrauterino

	<u>Gestaciones</u>	
	No	%
Grupo A		
I-II	11	73.3
III-IV	4	26.6
V-VI	-	-
total	15	99.9
Grupo B		
I-II	12	80.0
III-IV	2	13.3
V-VI	1	6.6
total	15	99.9

Se encontró que en ambos grupos las más afectadas te-

nían baja paridad. En el grupo A hubo un 73% de pacientes con 2 hijos o menos y en el grupo B un 80%.

Tabla III

Retraso en el Crecimiento IntrauterinoSignos y Síntomas

Grupo A			Grupo B	
	No	%	No	%
Cefalea	9	60.0	8	53.3
Edema	12	80.0	15	100.0
Hipertensión	15	100.0	15	100.0
Acúfenos	3	20.0	8	53.3
Posfenos	-	-	2	13.3
Proteinuria	5	33.3	9	60.0
Hiperreflexia	15	100.0	15	100.0

De acuerdo a la tabla anterior observamos que los signos y síntomas predominantes en ambos grupos fueron: hipertensión, edema, hiperreflexia, cefalea y proteinuria.

Encontramos que la interrupción de la gestación por

vía abdominal fué mucho más frecuente en el grupo B en el

Tabla IV.

Retraso en el crecimiento Intrauterino

Vía de terminación del embarazo

	Grupo A		Grupo B	
	No	%	No	%
Parto Eutócico	6	40.0	1	6.6
Cesarea	9	60.0	14	93.3
Total	15	100.0	15	99.8

cual se realizó cesarea en 14 pacientes (93.3%), en comparación con el grupo A en el que se utilizó tratamiento a base de dipiridamol como antiagregante plaquetario; en el que la terminación del embarazo fué en 6 pacientes (40%) por vía vaginal y las restantes 9 (60%) por cesarea.

No hubo diferencia entre ambos grupos cuando se compa

raron las valoraciones del apgar, ya que todos tuvieron va

Tabla V

Retraso en el Crecimiento IntrauterinoCalificación del R.N.

Grupo A

Apgar	1 min	%	5 min	%
6	1	6.6	-	-
7	1	6.6	-	-
8	11	73.3	2	13.3
9	2	13.3	13	86.6
total	15	99.8	15	99.9

Grupo B

Apgar	1 min	%	5 min	%
6	2	13.3	-	-
7	5	33.3	-	-
8	8	53.3	3	20.0
9	-	-	12	80.0
total	15	99.9	15	100.0

lores superiores a 7; sobre todo a los 5 minutos en donde el 100% de los recién nacidos tuvo una valoración de apgar igual o superior a 8.

Tabla VI

Retraso en el Crecimiento Intrauterino

Grupo A	<u>Peso de los R.N.</u>		Grupo B	
	No	%	No	%
-2000	-	-	1	6.6
2001-2500	3	20.0	5	33.3
2501-3000	7	46.6	3	20.0
3001-3500	4	26.6	6	40.0
3501-4000	1	6.6	-	-
total	15	99.8	15	99.9

De acuerdo con la tabla anterior encontramos que 6 de las pacientes (40%) tuvieron hijos con pesos menores de 2500 gr en el grupo sin tratamiento con dipiridamol, en los cuales se realizó el diagnóstico de retraso en el cre

cimiento intrauterino;apreciándose una mejoría en el peso de los productos del grupo A.En promedio los R.N. del grupo A pesaron 200 gr más que los del grupo B;así mismo el peso de las placentas de estos productos fué mayor en 120 gr,lo que tiene una relación directa con un mejor funcionamiento placentario,que se traduce en un aumento de peso de los productos.

La edad de terminación del embarazo en el grupo A en general fué a las 38 semanas,comparada con el grupo B cuyo promedio fué una semana menos.

La cuenta final plaquetaria tuvo un promedio de más de 40,000 plaquetas a favor del grupo A,aunque ambos valores quedan dentro del rango normal.

En el grupo tratado con dipiridamol ningún caso evolucionó a toxemia severa;en contraste 3 pacientes del grupo B presentaron tal complicación(20%).Con respecto al tiempo de protombina no existió una diferencia importante entre ambos grupos,ya que en el grupo A fué normal en el 100% y en el grupo B en el 80%.

Con respecto al diagnóstico de retraso en el creci-

miento intrauterino para la edad de la gestación se hizo por USG en 5 productos del grupo B (33%); en comparación con 2 productos (13%) del grupo A.

VI.-COMENTARIOS.

En vista de que el RCI es una entidad cuyo diagnóstico en fases iniciales es difícil de realizar, al contar con un tratamiento de tipo preventivo para un cuadro tan severo, que aumenta la morbilidad perinatal infantil sería el manejo ideal.

No son pocos los trabajos encaminados a establecer un tratamiento que puede coadyuvar a prevenir el desencadenamiento de las complicaciones de este padecimiento; pero la mayoría de los trabajos inician tales tratamientos una vez que la paciente ha iniciado el cuadro clínico.

En este trabajo se buscó evaluar la utilidad del fármaco dipiridamol como antiagregante plaquetario para evitar el RCI en una de las patologías que más frecuentemente lo causan como lo es la enfermedad hipertensiva del embarazo.

En todas nuestras pacientes se llevó a cabo un control prenatal en forma regular, con vigilancia estricta de la sintomatología de las pacientes; se monitorizó el crecimiento fetal con ultrasonografía y se evaluaron va-

rios parámetros, tanto en la madre como en los productos que en forma directa o indirectamente nos valoraron los efectos del dipiridamol en el grupo de pacientes en las cuales se utilizó.

Podemos apreciar que el grupo de pacientes más afectado resultó ser el de baja paridad; hallazgo que coincide con lo reportado en la literatura mundial.

Los parámetros medidos para valorar el RCI fueron el peso de los recién nacidos y el peso placentario; si tenemos en cuenta que el dipiridamol aumenta el aflujo de sangre uteroplacentario al inhibir la precipitación de fibrina, esto se traduciría en un peso placentario y del recién nacido mayor que en los productos de pacientes que no recibieron este medicamento. Nosotros encontramos aumentados ambos parámetros, aunque la muestra es pequeña y el inicio del tratamiento se comenzó cuando los síntomas hipertensivos ya estaban establecidos. Otros parámetros que estuvieron influidos con el uso del dipiridamol fué la edad de terminación de la gestación, la cual fué mayor en 1 semana para el grupo en que se utilizó ese medicamento. Se

supone que al aumentar el riego sanguíneo placentario, se traducirá en un bienestar fetal que permitirá prolongar la gestación hasta que el producto se encuentre totalmente maduro, tal cosa no sucedería si la placenta presenta calcificaciones y oclusiones arteriales importantes, este hecho también influye sobre la vía de terminación de la gestación ya que un producto con baja reserva no será capaz de soportar el esfuerzo que significa el trabajo de parto, por lo que el porcentaje de cesareas aumentará considerablemente en este grupo, como se constató en el presente trabajo.

El promedio de la cuenta final plaquetaria se reportó mayor en las pacientes que ingirieron dipiridamol; posiblemente a consecuencia del efecto antiagregante plaquetario del fármaco, aunque ambos dentro de límites normales.

Un hallazgo interesante encontrado es que el grupo con dipiridamol parece estar protegido contra un agravamiento del trastorno hipertensivo, ya que no hubo ningún caso de toxemia severa, en comparación con 3 casos en el grupo testigo. Además se encontró 5 casos de RCI en el grupo sin el medicamento en contraste con solo 2 casos en el

cual fué utilizado.

Queda en mente la duda de si la aparente mejoría encontrada en este estudio puede aumentar en caso de que el tratamiento sea iniciado en fases más tempranas de la gestación, lo que podría ser el objetivo para la realización de otro estudio.

VII.-CONCLUSIONES.

En este estudio se observó y evaluó el curso clínico de 30 pacientes cuyos embarazos se complicaron con enfermedad hipertensiva.

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos; a un grupo se dió tratamiento tradicional para la enfermedad basado principalmente en dieta hiposódica, reposo, antihipertensivos y un tranquilizante. Al segundo grupo además del tratamiento habitual se dió un medicamento con efectos antiagregante de las plaquetas y vasodilatadoras, el dipiridamol.

Este fármaco fué elegido ya que se ha observado que produce disminución en la frecuencia de RCI en pacientes con prótesis valvulares; así como previene las complicaciones hematológicas en pacientes con coagulación intravascular diseminada producida por toxemia. Además que por sus características puede utilizarse sin riesgo tanto para la madre como para el producto.

No existió diferencia en los grupos en cuanto a edad ó número de gestaciones.

Los signos y síntomas predominantes en ambos grupos fueron hipertensión, edema, proteinuria, hiperreflexia y cefalea.

El peso de los recién nacidos fué mayor en promedio 200 gr en el grupo tratado con dipiridamol. No hubo diferencias en cuanto a la valoración del apgar.

Fuó mayor el porcentaje de parto vaginal en el grupo de estudio.

Otras diferencias en los parámetros estudiados fueron el peso placentario y la cuenta final de plaquetas.

Se diagnosticaron 5 casos de RCI en el grupo control contra solo 2 en el grupo en estudio.

No hubo casos de toxemia severa en el grupo tratado con dipiridamol contra un 20% en el grupo control.

VIII.-BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Conradi T, Bley U, Schneider-Afeld P, Ruttgers H, Wolf-Zim
per O y Kubli P: Treatment of Chronic Placental Insuffi-
ciency. Double-Blind Study on Dipyridamole in Pregnancy. Ex
Med 184:92, 1976.
- 2.-Bonnar J: Intravascular Coagulation and Pregnancy. J
Clin Path 27:514, 1974.
- 3.-Escudero J y Hernandez L: Prevención de Tromboembolias
con el Dipyridamol durante el Embarazo en Pacientes con
Prótesis Intracardiacas. Rev Med Mex 11:12, 1972.
- 4.-Taguchi K: Pregnancy in Patients with a Prosthetic
Heart Valve. Sur Gynec 145:206, 1977
- 5.-Hertel H y Burk R: Klinische Erfahrungen bei der Überwa-
chung Poten Durch Mikroblutuntersuchung vor der Geburt.
Med Clin 63:1493, 1968.
- 6.-Heckeroth V: Untersuchungen zur Frage der Medikamenten-
sen Behandlung der Intrauterinen Asphyxie-ergänzt durch
weitere tie Experimentelle Untersuchungen. 1973
- 7.-Kato I, Kathatsu N, Sugimoto T, Watanabe T, Mitsuda T, Saka
ki Y, Yano H, Koide Y, Kashiba Y, Kurokami K y Nagano T: One

Case of Safe Delivery by a Woman with Artificial Mitral Valve. Surg Diag & Treat 19:498, 1977.

8.-Eskes: Antistollingbehandeling van Zwangeren met een Hartklepprothese. Med T Geneesk 120:532, 1976.

9.-Bosque R M: Dipyridamol y anticoagulantes en el tratamiento de la Embarazada Portadora de Prótesis Valvular Cardíaca. Gynec& Obstet Mex 196:191, 1973.

10-Ibarra P: Uso de Anticoagulantes en Enfermas Embarazadas a las que se han Implantado Prótesis Valvulares Cardíacas de Starr-Edwards. Gac Med Mex 196:239, 1973.

11.-Michel F y Heckeroth V: Untersuchungen zur Frage der Medikamentösen Therapie der Intrauterinen Asphyxie. Z Geburt Perinat 176:453, 1972.

12.-Biale Y, Lewenthal H, Gueron M y Ben-Adereth N: Caesarean Section in Patient with Mitral Valve Prothesis. Lancet 1:907, 1977.

13.-Ahmad R, Rajah S, Mearns J y Deverall B: Dipyridamole in Successful Management of Pregnant Woman with Prosthetic Heart Valve. Lancet 2:1414, 1977.

14.-Fujimara T, Tsutsui T, Chying Y y Hanya S: Pregnancy and

Successful Delivery after Double Valve Replacement Heart.
Heart 9:944,1977.

15.-Bhattacharya T, Baattcharya S y Sammanis B: Effect of
Plattelet Aggregation Inhibitor on Fetal Outcome in Cases
of EPH Gestosis. Thrombos Haemostas 46:448,1981.

16.-Beaufils M, Uzan S, Ocasimoni R y Colau J: Prospective
Controlled Study of Dipyridamole and Aspirin in High
Risk Pregnancy. Clin Exp Hypertens 81:334,1982.

17.-Ibarra C y Bosque M: Pregnancy in 6 Patients with
Starr-Edwards Heart Valve Protheses. Am J Cardiol 30:565,
1972.

18.-Kaltreider F, Johnson W: Patients at High Risk for low
Birth Weight Delivery. Am J Obstet Gynec 124:251,1976.

19.-Lauckner W, Schwarz R y Retzke U: Kardiovaskulare Wir-
kung von Dipyridamol in der Spatschwangerschaft. Zbl Gynak
103:220,1969.

20.-Andersen R: Der Einflub von Persantin auf den Saureba-
senhaushalt Unter der Geburt bei Mutter und Kind. Inaug
Diss, 1969.

21.-Michel C: Die Konservative Therapie der Intrauterinen

Asphyxie, Perinatal Medizin 4:210, 1972.

22.-Michel C: The Effect of Dipyridamole on the Acid-Base Status of Normal and Asphyxiated Fetuses. Int J Gynec & Obstet 8:237, 1970.

23.-Bonnar J, Redman G y Sheppard L: Treatment of Fetal Growth Retardation in Utero with Heparin and Dipyridamole. Europ J Obstet Gynec Reprod Biol 5:123, 1975.

24.-Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R y Colaou C: Prevention of Preeclampsia by Early Antiplatelet Therapy. Lancet 13: 840, 1985.

25.-Wolfrum R, Bordasch Ch y Schultz G: Early Diagnosis and Treatment of Fetal Placental Insufficiency. Minerva Med 16:495, 1977.

26.-Díaz Leon P, Kably A, Espinoza M y Vazquez S: Evaluación del uso Profiláctico del Dipyridamol en Obstetricia. Gynec Obstet Mex 42:309, 1977.