

Instituto de Hematología e Inmunología

LA HEMOSTASIA EN EL EMBARAZO

Dra. Delfina Almagro Vázquez

RESUMEN

En el embarazo se producen alteraciones del mecanismo hemostático que determinan condiciones particulares, las cuales propician la activación de este sistema biológico ante estímulos que en otra situación serían adecuadamente controlados por el organismo. Se ha comprobado que en el embarazo existe un estado de hipercoagulabilidad, por lo que se ha incluido en el grupo de las llamadas trombofilias adquiridas. En la tendencia trombótica del embarazo intervienen decisivamente elementos esenciales del mecanismo hemostático, el sistema de la coagulación, las plaquetas y el mecanismo fibrinolítico. Durante la gestación, se ha observado un aumento progresivo del fibrinógeno y los factores VII, VIII, IX y von Willebrand, complejos solubles de fibrina, complejos trombina-antitrombina y fragmentos 1 + 2 de la protrombina. También se ha encontrado disminución de la proteína C y de la proteína S, así como un aumento de la agregación plaquetaria, reducción de la capacidad de respuesta a la estimulación por la prostaciclina y disminución de la formación de AMP_c. El embarazo ejerce un efecto notable sobre el sistema fibrinolítico fundamentalmente por aumento progresivo del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 2 (PAI-2).

Descriptores DeCS: HEMOSTATICOS; COMPLICACIONESHEMATOLOGICAS DEL EMBARAZO; PLAQUETAS; FIBRINOLISIS.

Durante el embarazo ocurren alteraciones importantes en varios órganos y sistemas, particularmente en aquellos relacionados con el comportamiento de la hemodinámica renal y cardiovascular. El mecanismo hemostático sufre también notables cambios durante la gestación y en numerosas investigaciones se ha demostrado que las complicaciones relacionadas con el embarazo presentan con frecuencia trastornos hemostáticos, que se expresan por episodios hemorrágicos, trombóticos

o ambos, los que tienen una marcada influencia en la mortalidad materna.

Un número importante de complicaciones obstétricas se expresan por episodios hemorrágicos y algo más del 20 % se deben a trastornos de la hemostasia.

TENDENCIA TROMBÓTICA EN EL EMBARAZO

En el embarazo se producen alteraciones del mecanismo hemostático que

determinan condiciones particulares, las cuales propician la activación de este sistema biológico ante estímulos, que en otra situación serían adecuadamente controlados por el organismo. Desde el punto de vista clínico, esto se ha comprobado por la demostración de que la enfermedad trombotica y la coagulación intravascular diseminada (CID) son más frecuentes en las gestantes que en mujeres no embarazadas¹ y que en los accidentes obstétricos la CID es una complicación común,² por lo que no fue casual que la primera descripción de la CID fuera comunicada por *Seegers*³ en pacientes con complicaciones obstétricas.

La repercusión de estos trastornos en los índices de mortalidad materna es sin dudas relevante, si se tiene en cuenta que entre el 74 y el 81 % de las muertes maternas se deben a procesos tromboticos que incluyen la CID.^{4,5} Existe una amplia variabilidad en la incidencia de trombosis no fatal debido a las dificultades diagnósticas de este trastorno por la limitación del uso de algunas técnicas como la venografía y los estudios con fibrinógeno marcado;⁶ no obstante, con la introducción de otros métodos diagnósticos como la pletismografía de impedancia, se ha logrado optimizar el diagnóstico de algunos eventos tromboticos en estas pacientes.

Bergqvist y otros⁷ encontraron el 0,07 % de trombosis durante el embarazo. Estos mismos autores habían hallado una incidencia del 1,8 % después de la cesárea.⁸ Por otra parte, *Letsky* y *Swiet*⁹ en una revisión retrospectiva de 35 000 embarazadas, observaron que el 0,09 % de los casos presentaron trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TP). Más recientemente *Douketis* y otros¹⁰ encontraron una incidencia de TVP sintomática de entre 0,018 y 0,27 por cada 100 partos.

Durante mucho tiempo se afirmó que el riesgo de trombosis es mayor durante el tercer trimestre del embarazo y en el período de posparto.¹¹ Sin embargo, estudios prospectivos recientes no han confirmado este criterio.¹²

Los datos antes mencionados demuestran que durante la gestación existen evidencias de un estado de hipercoagulabilidad, por lo que el embarazo se ha incluido en el grupo de las llamadas trombofilias adquiridas.

Esta indudable tendencia a la trombosis tiene múltiples causas. Además de los trastornos de la hemostasia a que nos referimos más adelante, otros factores, presentes durante el embarazo, pueden contribuir al desarrollo de eventos tromboticos, entre ellos la disminución de tono venoso con reducción del flujo sanguíneo y la obstrucción mecánica del útero grávido con el subsecuente estasis.

A continuación se detallan los factores de riesgo que influyen en la aparición de complicaciones tromboembólicas durante el embarazo:

- Cesárea.
- Historia de trombosis.
- Edad.
- Número de partos.
- Obesidad.
- Reposo físico.
- Hipertensión arterial.
- Trombofilia congénita o adquirida.

Algunos de estos factores de riesgo como la historia previa de trombosis, obesidad, reposo prolongado, hipertensión arterial y antecedentes de trombofilia congénita y adquirida son similares a los de la población general.

Recientemente ha sido encontrado un aumento de la incidencia de la mutación

conocida como factor V Leiden en mujeres embarazadas con episodios trombóticos durante el embarazo y el puerperio.¹³

Esta mutación consiste en una sustitución en el residuo 506 de la molécula del factor V de una arginina por una glutamina, que es precisamente el sitio de ruptura inicial de este factor por la proteína C activa (PCA), lo que determina una inactivación más lenta del factor Va y provoca un estado de hipercoagulabilidad.¹⁴⁻¹⁶ Esta alteración molecular ha sido encontrada en el 90 % de los pacientes con resistencia a la PCA¹⁷ y se considera que este trastorno es el defecto de la coagulación más frecuentemente asociado con la hipercoagulabilidad.¹⁸ *Weiner-Megnazi* y otros¹⁹ encontraron la mutación factor V Leiden y resistencia a la PCA en cerca del 50 % de pacientes con desprendimiento prematuro de la placenta y *Decker* y otros²⁰ observaron este trastorno en el 16 % de embarazadas con preclampsia.

Algunos autores han encontrado una reducción marcada del sangramiento intraparto en mujeres con resistencia a la PCA y sugieren que la mutación factor V Leiden, aunque es particularmente riesgosa en la población general, confiere ciertas ventajas en cuanto a la supervivencia en las portadoras de la mutación, por la disminución del riesgo de sangramiento durante el parto.²¹

La tendencia trombótica que se presenta en el embarazo es expresión de cambios importantes en componentes esenciales del mecanismo hemostático: sistema de la coagulación, plaquetas y mecanismo fibrinolítico.

CAMBIOS EN EL MECANISMO DE LA COAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Se ha observado que durante el embarazo ocurre una serie de cambios

en el mecanismo de la coagulación, que son:

- Aumento de fibrinógeno.
- Aumento de los factores VII, VIII, IX y von Willebrand.
- Aumento de los complejos trombina-antitrombina.
- Aumento de los fragmentos 1+2 de la protrombina.
- Disminución de la proteína C.
- Disminución de la proteína S.

Entre estos cambios se observa el aumento progresivo de algunos factores de la coagulación, particularmente el fibrinógeno y los factores VII, VIII, IX y von Willebrand. Se ha demostrado que el aumento de fibrinógeno es un factor de riesgo independiente de trombosis.²²⁻²⁴ Por otra parte, el incremento de factor VII se ha asociado con enfermedad coronaria isquémica, y aunque no es un criterio generalizado, algunos autores coinciden en que el aumento de este factor es también un factor de riesgo independiente de trombosis.²⁵ La elevación de los factores VIII y von Willebrand se ha observado en sujetos con tendencia trombótica.²⁶

Actualmente se consideran como marcadores de la activación del mecanismo de la coagulación algunos complejos moleculares que se forman durante este proceso. En el embarazo se ha observado un aumento de los complejos solubles de fibrina,²⁷ los complejos trombina-antitrombina (TAT),²⁸ que junto con el incremento de los fragmentos 1+2 de la protrombina, expresan la existencia de activación de la coagulación.

Los moduladores o inhibidores fisiológicos del mecanismo de la coagulación son de gran importancia en el desarrollo de episodios trombóticos. En el embarazo se han encontrado trastornos

en el sistema de la proteína C (PC) con disminución de la PC y de la proteína S (PS).^{29,30}

La PC es un importante modulador de la formación y degradación de la fibrina, se sintetiza en el hígado en presencia de vitamina K y es activada por un complejo formado por la trombina y la trombomodulina, que es una proteína integral de la membrana presente en la superficie de las células endoteliales y un receptor de alta afinidad para la trombina. La trombomodulina provoca un cambio conformacional en la trombina que le permite ejercer una acción activadora sobre la PC, que es entonces liberada de la superficie endotelial y se une a la PS que es su cofactor. El complejo PCA-PS inactiva los factores Va y VIIIa y promueve la fibrinólisis por inhibición del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) (fig.1).^{31,32} Es importante señalar que el 40 % de la PS se encuentra en el plasma en forma libre, que es su estado funcional, y el resto no tiene actividad biológica y está unida al componente del complemento C4b.³³ La PS actúa incrementando la

afinidad de la PCA por los fosfolípidos cargados negativamente, lo que propicia su concentración en la superficie donde se producen las reacciones procoagulantes y permite que los factores Va y VIIIa sean fácilmente accesibles a la acción de este inhibidor.²⁹

Algunos autores han estimado que las manifestaciones trombóticas se presentan en el 30 % de los pacientes con déficit de PC y en el 35 % de los deficientes de PS.³⁴

Munster y otros³⁵ en un estudio realizado en 42 mujeres embarazadas encontraron que el 95 % de los casos tenía disminución de la PS. Sin embargo, no hallaron ninguna alteración en los niveles de PC y antitrombina III.

Aunque se ha sugerido la posibilidad de que el inhibidor de la vía del factor tisular, que ejerce su acción sobre el complejo factor tisular-factor VIIa, tenga algún papel en el estado de hipercoagulabilidad que se presenta en el embarazo, aún no se conoce bien qué factores influyen en los niveles de este inhibidor durante la gestación.³⁶

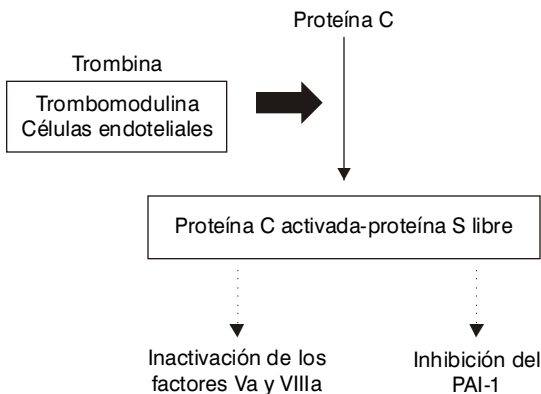


FIG. 1. Activación de la proteína C.

CAMBIOS EN LAS PLAQUETAS DURANTE EL EMBARAZO

Las plaquetas tienen también una función importante en la tendencia trombótica que se produce durante el embarazo y pueden ocurrir los siguientes cambios:

- Aumento de la agregación plaquetaria.
- Aumento de la prostaciclina en vasos maternos y fetales.
- Reducción de la respuesta de la adenilato ciclasa a la estimulación por la prostaciclina.
- Disminución de la formación de AMPc.

Al inicio de la década de los 80 se comprobó que en la gestación existía un aumento de la agregación plaquetaria.³⁷

Algunos autores han observado que la producción de prostaciclina (PGI₂), prostaglandina sintetizada en la pared vascular a partir de los endoperóxidos lábiles y de conocida acción antiagregante y vasodilatadora, está aumentada en los vasos maternos y fetales cuando se compara con vasos de mujeres no embarazadas.^{38,39} Sin embargo, *Briel* y

otros⁴⁰ comprobaron que la sensibilidad de las plaquetas a un análogo de la PGI₂ disminuyó progresivamente durante la gestación hasta llegar al 30 % al final del embarazo. Más recientemente se ha demostrado que durante el tercer trimestre del embarazo existe una reducción de la capacidad de respuesta de la adenilato ciclasa a la estimulación por la PGI₂ con una disminución de la formación de AMPc, lo que explicaría, al menos en parte, la activación plaquetaria *in vivo* que se presenta en el embarazo.⁴¹

El AMPc es un segundo mensajero de la activación plaquetaria y se forma a partir del ATP por acción de la adenilato ciclasa (fig.2). Se ha demostrado que los agentes que aumentan el AMPc intracelular, tales como la PGE₁ y la PGI₂, limitan la reactividad plaquetaria, ya que su elevación incrementa la liberación de Ca⁺⁺ a través de la membrana y promueve su ingreso en el sitio de almacenamiento, el sistema tisular denso.^{42,43} Por otra parte, se ha demostrado que la mayoría de las agonistas de la activación plaquetaria suprimen la formación de AMPc.⁴⁴

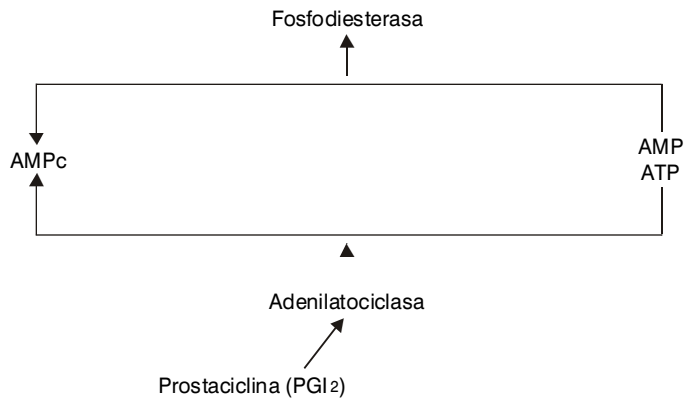


FIG. 2. Formación del AMPc.

Además de los trastornos plaquetarios relacionados con la tendencia trombótica antes mencionados, durante el embarazo se ha observado con cierta frecuencia la presencia de trombocitopenia. Aunque puede tener diversas causas, la mayoría de los casos corresponde a la llamada trombocitopenia gestacional o incidental, si se descarta la preeclampsia.⁴⁵

Este tipo de trombocitopenia puede aparecer entre el 6 y el 60 % de los embarazos y no representa ningún riesgo para la madre y el feto.⁴⁶ *Altes* y otros⁴⁷ encontraron una incidencia significativamente superior, con el 62 % de trombocitopenia de carácter benigno en gestantes. Por otra parte, *Boehlen* y otros⁴⁸ hallaron el 8,7 % de gestantes con trombocitopenia y anticuerpos antiplaquetarios. Sin embargo, dichos autores señalan que la presencia de estos anticuerpos no está relacionada con la severidad de la trombocitopenia, su persistencia después del parto y el riesgo de trombocitopenia neonatal.

Para algunos autores, la trombocitopenia que se presenta en el embarazo traduce probablemente la hiperdestrucción plaquetaria fisiológica del último período de la gestación⁴⁹ o un estado de CID crónica compensada.^{37,50}

CAMBIOS EN EL MECANISMO FIBRINOLÍTICO DURANTE EL EMBARAZO

El sistema fibrinolítico representa el evento final del proceso hemostático, pues se encarga de lisar los coágulos de fibrina para propiciar la restauración de la pared vascular. Este mecanismo, en el cual intervienen numerosas proteínas con actividad enzimática, así como activadores e inhibidores, consiste fundamentalmente en la conversión de un zimógeno, el plasminógeno, en una enzima activa: la plasmina.

El embarazo ejerce un efecto notable sobre el sistema fibrinolítico, en el que pueden ocurrir cambios tales como:

- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1.
- Aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-2.
- Disminución del activador tisular del plasminógeno.

Hasta el tercer trimestre:

- Aumento de productos de degradación del fibrinógeno.
- Aumento de dímero D.

Estos cambios provocan una disminución evidente de su activación, lo que contribuye de manera importante al estado de hipercoagulabilidad. La causa principal de este trastorno es el aumento progresivo del PAI-1 y el PAI-2.⁵ El PAI-1, que se sintetiza en las células endoteliales, llega a alcanzar al término del embarazo hasta 3,5 veces su nivel basal, mientras que el PAI-2, que se origina en la placenta, puede aumentar hasta 30 veces su nivel basal al término de la gestación.⁵¹

Algunos autores,^{52,53} han observado la disminución del activador tisular del plasminógeno (t-PA). Sin embargo, *Reyes y Gil*⁵¹ encontraron niveles estables de t-PA en un grupo de mujeres embarazadas.

Aunque durante la gestación existen algunas evidencias de activación del sistema fibrinolítico, como aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF)²⁷ y del dímero D, se ha observado que a diferencia de lo que ocurre con el PAI-2 que aumenta progresivamente durante el embarazo, el incremento de estos parámetros se detiene en el tercer trimestre, mientras que los complejos TAT continúan ascendiendo hacia el final de la gestación, por lo que se produce en esta última etapa una franca tendencia hacia la hipercoagulabilidad.²⁸

Los cambios más relevantes en el mecanismo hemostático durante la gestación se expresan por activación de la coagulación sanguínea y de las plaquetas, así como disminución de la activación del

sistema fibrinolítico, lo que explica la frecuencia de la enfermedad tromboembólica y la CID observadas en el embarazo y en un grupo numeroso de complicaciones de este.

SUMMARY

There are hemostatic mechanism alterations in pregnancy that determine particular conditions which facilitate the activation of this biological system before stimuli that otherwise would be adequately controlled by the body. It has been confirmed that there exists hypercoagulability in pregnancy, therefore it has been included in the group of the so called acquired thrombophilias. Basic elements of the hemostatic mechanism, the coagulation system, platelets and fibrinolytic mechanism affect in a decisive way the thrombotic trend of pregnancy. During pregnancy, a series of changes is observed in the clotting mechanism such as progressive increase of fibrinogen and factors VII, VIII, IX and von Willebrand, soluble fibrin complexes, thrombin-prothrombin complexes and 1 + 2 fragments of prothrombin. A decrease in protein C and protein S has also been found. Platelets play an important role in the thrombotic trend during pregnancy, also an increase of platelet aggregation, a reduction of responsive capacity to activation by prostacycline and a decline in AMPc formation have been observed. Pregnancy has a remarkable effect on the fibrinolytic system, fundamentally due to a progressive increase of type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and the type-2 plasminogen activator inhibitor (PAI-2).

Subject headings: HEMOSTATICS; PREGNANCY COMPLICATIONS, HEMATOLOGIC; BLOOD PLATELETS; FIBRINOLYSIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pajor A, Lehoczky D. Splenic thrombosis complicating pregnancy in patients with poor obstetrical outcome. A report of four cases. *Ann Hematol* 1993;66:319-21.
2. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective criteria for clinical and laboratory diagnosis and assessment of therapeutic response. *Clin Appl Thromb Hemost* 1995;3:23.
3. Seegers WM. Factors in the control of bleeding. *Cincinnati J Med* 1950;31:395-401.
4. Angelov A. Intravascular coagulation in relation to pregnancy and delivery. *Zentralbe Gynakol* 1989;111:1169-75.
5. Gilabert J, Estelles A, Aznar J, España F, Vila J, Galbis M. Problemas trombóticos en obstetricia y ginecología. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 1991;4:1-5.
6. Greer IA. The problem and profilaxis of thromboembolism in pregnancy. *Curr Med Lit* 1991;1:131-4.
7. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbrook T. Deep vein thrombosis during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:443-8.
8. — . Acute deep venous thrombosis after caesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:473-5.
9. Letsky E, Swiet M. Thromboembolism in pregnancy and its management. *Br J Haematol* 1984;57:543-52.
10. Douketis JD, Ginsberg JS. Diagnostic problems with venous thromboembolism disease in pregnancy. *Haemost* 1995;25:58-71.
11. Aaro LA, Juergens JL. Thrombophlebitis associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109:1128-33.
12. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67:519-20.

13. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:210-3.
14. Dahlback P, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1396-1400.
15. Bertina R, Koeleman SPC, Koster T. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
16. Kalafatis M, Rand MD, Man KG. The mechanism of activation of human V and human factor Va by activated protein C. *J Biol Chem* 1994;269:31869-75.
17. Dahlback B. Resistance to activated protein C caused by a common factor V gene mutation is a major risk factor for venous thrombosis. *Rev Iberoam Tromb Hemost* 1996;9:1-6.
18. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernández JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients. *Blood* 1993;82:1989-93.
19. Weiner-Megnazi Z, Ben-Shlomo Y, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: high prevalence in patients with abruptio placentae. *J Obstet Gynecol* 1998;179:1565-7.
20. Decker GA, Vries JI de, Dorlitzsch PM, Hviijens PC, Blomberg BM von, Jakobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-8.
21. Lindquist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsal K. Factor VQ⁵⁰⁶ mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemost* 1998;79:69-73.
22. Wilhelmssen L, Svardsudd K, Korsan-Bergten K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:943-5.
23. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscl Thromb* 1991;11:344-50.
24. Potron G, Nguyen P, Pignon B. Fibrinogen arterial risk in clinical practice. *Clin Hemorrh* 1994;14:739-67.
25. Dalaker K, Smith P, Arnesen H, Prydz H. Factor VII-phospholipid complex in male survivors of acute myocardial infarction. *Ach Med Scand* 1987;222:111-6.
26. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII effect of von Willebrand factor in occurrence of deep vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
27. Mak M. Coagulation fibrinolysis platelet and kinin forming system during toxemia of pregnancy. *Biol Res Pregan* 1983;4:152-4.
28. Reyes M, Gil R. Balance coagulación-fibrinólisis en el embarazo y postparto. *Sangre* 1991;36: Suppl 2:129.
29. Mannucci PM, Vigano S. Deficiencies of protein C an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982;2:463-7.
30. Comp PC, Thurnay GR, Welson J, Esman CT. Functional and immunologic protein S levels are decreased during pregnancy. *Blood* 1988;68:881-5.
31. Preissner KT. Biological relevance of the protein C system and laboratory diagnosis of protein C and protein S deficiencies. *Clin Sci* 1990;78:351-64.
32. Almagro D. Estados de hipercoagulabilidad. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 1997;13:90-108.
33. Bertina PM. Hereditary protein C deficiency. *Haemostasia* 1988;15:241-6.
34. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia pathogenesis clinical syndromes and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
35. Munster M, Guidpzi F, Jacobson BF. Thrombophilia profiles in normal pregnancies. Abstract XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 1997:266.
36. Shimada H, Ikeuchi M, Ihara Y, Hoshiro T, Sniotani M, Takasghina E, et al. Changes of plasma concentrations of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor during pregnancy and puerperium. Abstract XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 1997:730.
37. Mc Kay OG. Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Cont Nephrol* 1981;26:108-19.
38. Mc Kenzie IZ, Mac Lean OKI, Mitchell MD. Prostaglandins in the human fetal circulation in mid-trimester and term pregnancy. *Prostaglandins* 1980;20:649-52.
39. Lewis PJ, Boglan P, Friedman BA, Hensby CN, Downing Y. Prostacyclin in pregnancy. *Br Med J* 1980; 282:1581-4.

40. Briel RC, Kieback DG, Lippert TH. Platelet sensitivity to a prostacyclin analogous in normal and pathological pregnancy. *Prost Leuk Med* 1984;13:335-40.
41. Almagro D. La hemostasia en el embarazo normal. En: la hemostasis en las complicaciones obstétricas. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1997:9-19.
42. Feinster MB, Egan JJ, Sheap RI, White J. The cytoplasmic concentration of free calcium platelets is controlled by stimulators of Cyclin AMP production (PGD₂, PGE₁, forskolin). *Biochem Biophys Res Commun* 1983;113:598-602.
43. Kser-Glanzmann R, Jakabova M, George JN, Luscher EF. Stimulation of calcium uptake in platelet membrane vesicles by cAMP and protein kinase. *Biochem Biophys Acta* 1977;466:429-34.
44. Authi KS, Crawford N. Inositol 1 4 5-Triphosphate-induced release of sequestered Ca⁺⁺ from highly purified human platelet intracellular membranes. *Biochem J* 1985;230:247-52.
45. Flores A. Trombocitopenia y gestación. *Med Clin* 1996;107:735-7.
46. Burrows RF, Kelton JG. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med* 1993;329:1463-6.
47. Altes A, Muñíz-Díaz E, Pujol-Moix N, Matero J, Fontcuberla J, Parra J, et al. Tromcitopenia aislada en el curso de la gestación. Estudio etiopatogénico y actitud terapéutica en 60 pacientes. *Med Clin* 1996;107:721-5.
48. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. Incidence of maternal thrombocytopenia and characterization of maternal antiplatelet antibodies (MAIPA). Abstract XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 1907:735.
49. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61:238-40.
50. Gerbas FR, Bottoms S, Farag A, Mammen E. Increased intravascular coagulation associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;75:385-9.
51. Reyes M, Gil R. Estudio de la relación entre los niveles de t-PA, PAI-1 y PAI-2 durante el embarazo y postparto. *Sangre* 1991;36: Suppl 2, 129.
52. Bonnar J. Blood coagulation and fibrinolysis in human pregnancy. *Bibl Anat* 1973;12:58-63.
53. Gow Y, Campbell DM, Ogston D. The fibrinolytic system in pre-eclampsia. *J Clin Pathol* 1984;37:56-8.

Recibido: 14 de octubre de 1999. Aprobado: 20 de octubre de 1999.

Dra. *Delgina Almagro Vázquez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: (537) 578268. Fax: (537)338979. e-mail:ihidir@hemato.sld.cu