

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT D'OBSTETRÍCIA i GINECOLOGIA, PEDIATRIA,
RADIOLOGIA i MEDICINA FÍSICA

**ESTUDI DE LA REACTIVITAT
PLAQUETÀRIA EN LA GESTACIÓ
NORMAL I EN ELS TRASTORNS
HIPERTENSIUS DE L'EMBARÀS**

Montserrat Palacio i Riera
Barcelona, juliol de 1995

RESULTATS i DISCUSSIÓ

1.- DESCRIPCIÓ DE LA POBLACIÓ I RESULTATS PERINATALS

1.1.- POBLACIÓ EN ESTUDI I RESULTATS PERINATALS

GRUP	n	%	%
A1	11	11.7	46.8
A3	14	14.9	
B1	12	12.8	
B3	7	7.4	
CC	30	31.9	31.9
NG	20	21.3	21.3

TOTAL 94

A1: Hipertensió gestacional (sense proteïnúria)

A3: Preeclàmpsia (hipertensió i proteïnúria)

B1: Hipertensió crònica (sense proteïnúria)

B3: Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida (amb proteïnúria)

CC: Gestació normal

NG: No-gestant

Taula 1.1.1 Descripció de la població en estudi (I)

Les pacients que s'engloben dins del grup de gestants amb trastorns hipertensius, poden ser també classificades com a **no-cròniques** (A1 + A3) i **cròniques**

(B1 + B3) segons els antecedents de la pacient o com a **no-proteïnúriques** (A1 + B1) i **proteïnúriques** (A3 + B3) atesa la importància clínica i de morbiditat materno-fetal que això comporta com es veu reflexat en els resultats perinatals.

No-cròniques A1 + A3	25	No-proteïnúriques A1 + B1	23
Cròniques B1 + B3	19	Proteïnúriques A3 + B3	21
	44		44

Taula 1.1.2 Descripció de la població estudiada

	CC	A1	A3	B1	B3	NG
Edat (mitjana±SD)	26±5*	30±3	28±6	31±4*	32±2*	27±3
Primigràvides	100 %	45 %	71 %	30 %	55 %	100 %
BMI(Pes en Kg/alçada en m ²)	24±4*	28±6	25±5	31±7*	28±6	23±5

* p < 0.05

Taula 1.1.3 Característiques de la població

	CC	THE
1er trimestre	13±3	15±2
2on trimestre	27±1	29±2
3er trimestre	35±2	37±2
Postpart	10±2	8±3

Edat gestacional expressada en setmanes
(mitjana ± SD)

Taula 1.1.4 Edat gestacional de les determinacions

	CC	A1	A3	B1	B3
EG PART (X±SD)	39±1*	38±2	34±3*	39±1	36±3*

EG: Edat gestacional en setmanes

* p < 0.001

Taula 1.1.5 Part (I)

Com ja era d'esperar, l'edat gestacional al part fou més baixa en els grups de proteïnúriques on l'estat clínic sol ser més compromès, tant des del punt de vista matern com fetal. Aquest fet no fa més que corroborar la morbiditat de la patologia quan apareixen signes de lesió renal.

La finalització del part en el grup control va ser decidida només en un 10 % dels casos, i va ser sempre per alteració en les proves de benestar fetal. En canvi, en

	CC	A1 + A3	B1 + B3
FINALITZACIÓ (%):			
Causa fetal	10	18.7	27.2
Causa materna	0	50	0
Causa mixta	0	12.5	9
INICI PART (%):			
Esportani	56.5	0	45.5
Maduració-Inducció	40	25	45.5
Cesària electiva	3.5	75	9
TIPUS PART (%):			
Eutòcic	13.3	6.2	63.6
AMPN	6.7	0	0
Fòrceps	70	12.5	18.1
Cesària electiva	3.3	75	9
Cesària en curs	6.7	6.3	9

Taula 1.1.6 Part (II)

el grup A1+A3, en el 80% es va decidir la finalització de la gestació, i va ser majorment per causa materna (habitualment, persistència de la hipertensió sense resposta al tractament o alteracions analítiques) mentre que en el grup B1+B3 la finalització va ser decidida en un 36% dels casos i majorment per causa fetal.

Per altra banda, trobem una marcada diferència en quant al tipus de part; mentre que al grup d'hipertenses cròniques, el número de parts vaginals va ser d'un 82%, pròxim al percentatge del grup control (90%), al grup A1+A3 només el 20% dels parts van ser vaginals: el nombre de cesàries en aquest grup és principalment a expenses del grup A3, on el 100% de parts van ser via abdominal encara que el grup A1 també presenta una alt percentatge (57%) de cesàries.

Coherentment amb la disminució de l'edat gestacional al moment del part, hi ha una disminució significativa del pes fetal en els grups A3 i B3. Cal esmentar d'aquesta taula els bons resultats fetals en tots els grups en termes d'Apgar als 5

minuts i pH d'artèria umbilical, fins i tot quan les condicions eren més desfavorables (grups A3 i B3 amb afectació materna -proteïnúria- i edat gestacional menor).

	CC	A1	A3	B1	B3
Pes nadó en grams (X±SD)	3310±310*	3090±460	2070±960*	3060±310	2460±820*
Apgar 1' < 7	-	-	44%	-	25%
Apgar 5' < 7	-	-	11%	-	25%
pH AU < 7.20	6% (AMPN)	-	11%	-	-

AMPN: Ajuda manual al part de natges (n=2)

* p < 0.001

Taula 1.1.7 Resultats perinatals

1.2.- VARIABLES POBLACIONALS

1.2.1.- TENSIÓ ARTERIAL

1.2.1.1.- Resultats tensió arterial

En quant a la tensió arterial, els resultats en el **grup de gestants normals (CC)** segueixen, com era d'esperar, la tendència àmpliament documentada a la literatura en el sentit que la gestació té un efecte hipotensor molt precoç ja detectable en el primer trimestre, que passa per un mínim en el segon trimestre i que en el tercer trimestre es remunta, arribant a xifres comparables amb el grup no-gestant (**NG**) en el postpart. Aquesta tendència s'objectiva de manera clara tant en la tensió arterial sistòlica com en la diastòlica.

Respecte a la tendència de la tensió arterial sistòlica i diastòlica en **les gestacions amb trastorns hipertensius (THE)**, observem que, considerats aquests trastorns en global, destaca que a més de presentar xifres més elevades ja en el primer trimestre, en el segon trimestre presenten un augment d'aquestes xifres al contrari del que succeeix en el grup CC. En el tercer trimestre hi ha un pic màxim i en el postpart les xifres són similars al primer trimestre. És interessant, però, estudiar el perfil per grups. Els grups **no-proteïnúrics THE 1 (A1+B1)** presenten un perfil similar al grup CC (encara que amb xifres tensionals més elevades) amb els nivells tensionals mínims al segon trimestre. En canvi els grups **proteïnúrics THE 3 (A3+B3)** són els que al segon trimestre presenten ja un augment marcat dels nivells tensionals. A més a més, cal destacar en aquest darrer grup que les pacients que conformen el grup A3 parteixen d'una tensió arterial al primer trimestre similar a la del grup CC. Aquest comportament el segueix tant la tensió arterial sistòlica com la diastòlica.

En la tensió arterial, com era d'esperar, hi ha diferències significatives entre el grup CC i el grup amb THE en tots els trimestres inclòs el postpart. Cal remarcar que si observem les diferències per grups, el grup de gestants que són inicialment normotenses (**THE A**) presenta unes xifres de tensió arterial més pròximes a les del grup CC, però dins d'aquest grup, el subgrup de les pacients que desenvoluparan la preeclàmpsia (**THE A3**) és el que presenta unes xifres tensionals més pròximes al grup CC, mentre que les del grup que desenvoluparà hipertensió gestacional (**THE A1**) estan discretament més elevades. Per contra, en el segon trimestre canvia aquesta relació, essent el grup THE A1 el que presenta unes xifres pròximes al grup CC, i en canvi el grup THE A3 presenta unes xifres més elevades. En el tercer trimestre es manté aquesta relació, i en el postpart la situació és similar al primer trimestre. Aquest perfil el segueixen tant la tensió arterial sistòlica com la diastòlica, i dins el grup THE B aquesta relació es manté d'una manera similar dins de cada trimestre.

PRIMER TRIMESTRE

	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	THE1	THE3
TS1 Mean(SD)	121(12)	108(14)	137(8)	134(6)	109(13)	-	127(15)	131(13)	121(17)
TD1 Mean(SD)	77(10)	67(4)	85(11)	86(10)	63(9)	-	80(12)	82(11)	77(12)
n	7	6	11	6	30		30	18	12

SEGON TRIMESTRE

	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	THE1	THE3
TS2 Mean(SD)	118(16)	128(15)	138(13)	141(15)	106(11)		131(17)	129(17)	134(16)
TD2 Mean(SD)	73(13)	78(11)	79(12)	87(12)	60(8)		79(12)	76(12)	82(12)
n	8	9	10	7	30		34	18	16

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.1 Tensió arterial al primer i segon trimestres.

TERCER TRIMESTRE

	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	THE1	THE3
TS3 Mean(SD)	146(7)	158(19)	145(21)	145(8)	111(13)		149(17)	145(16)	153(17)
TD3 Mean(SD)	91(6)	98(12)	91(12)	96(6)	66(8)		94(10)	91(10)	97(11)
n	10	13	12	6	30		41	22	19

POSTPART

	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	THE1	THE3
TSP Mean(SD)	121(8)	113(9)	139(6)	137(6)	113(9)	118(8)	128(13)	132(11)	121(9)
TDP Mean(SD)	68(10)	63(7)	88(6)	87(7)	66(8)	67(7)	77(13)	80(12)	71(13)
n	8	8	12	4	24	20	32	20	12

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2 Tensió arterial al tercer trimestre i postpart

1.2.2.- PARÀMETRES HEMATOLÒGICS

1.2.2.1.- Resultats paràmetres hematològics

En la gestació normal (CC), el recompte plaquetari (PL) es manté estable fins al segon trimestre i decau en el tercer trimestre d'una manera gairabé significativa (Figura 1.2.2.1). Pot ser que la mida de la mostra limiti el fet de la significància. En el postpart, les xifres són comparables a la població no-gestant (NG). L'estudi estadístic d'aquest paràmetre és mostrat a la Taula 1.2.2.1. El volum

plaquetari (VP) en el grup CC també es manté estable durant el primer i segon trimestres. Al tercer trimestre hi ha un augment d'aquest VP encara que no arriba a ser significatiu, i es manté al postpart (Figura 1.2.2.2). Les xifres del postpart encara es troben d'una manera significativa per sota de les presents al grup NG ($p=0.005$). L'anàlisi estadística es mostra a la Taula 1.2.2.2. Per últim, en la gestació normal, la **distribució plaquetària (PD)** es manté estable en el decurs de la gestació (Fig 1.2.2.3) i decau en el postpart on encara és superior al grup NG ($p= .029$). La Taula 1.2.3.3 ens mostra l'estudi estadístic. En conjunt, els resultats dels paràmetres hematològics ens indiquen que hi ha un consum plaquetari discret al tercer trimestre, que es manifesta amb una disminució del recompte (PL) i amb un augment del volum (VP) plaquetaris. La descripció de cada una de les variables es pot observar a la Taula 1.2.2.4.

En la **gestació amb trastorns hipertensius (THE)**, quan estudiem els paràmetres hematològics observem que **no hi ha diferències significatives entre els diferents tipus de THE** en cap dels trimestres. Únicament el VP i el PD presenten en el postpart diferències significatives respecte al grup NG. El VP està disminuït i el PD està augmentat respecte a les no-gestants (NG) (Fig 1.2.2.2 i 1.2.2.3). En el postpart, el PD està més elevat en el grup de THE que en les gestants normals (CC) principalment a expenses del grup proteïnúric (**THE 3**) .

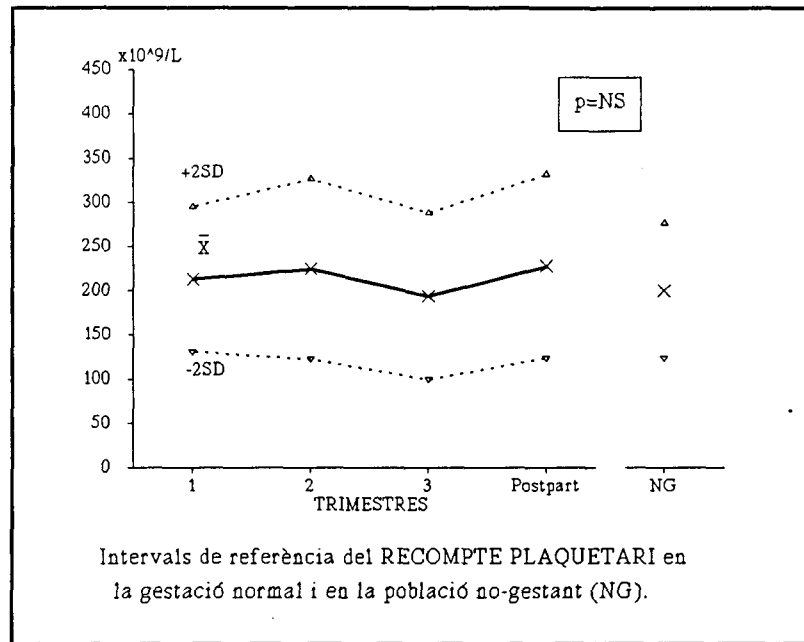


Figura 1.2.2.1 Recomppte plaquetari. Gestació normal.

	PL1	PL2	PL3	PLP(NG)
PLP	t= 0.16 p=.876	t= 0.24 p=.818	t=-2.70 p=.022	t= 1.45 p=.162
PL3	t= 1.99 p=.057	t= 1.86 p=.078		
PL2	t=-0.99 p=.334			
PL1				

Manova: F= 5.055, 3 DF, p= .057

Diferències significatives: $p < 0.05$ per la comparació conjunta de tots els trimestres i $p < 0.01$ per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

PL1, PL2, PL3 i PLP: recompte plaquetari al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 1.2.2.1 Anàlisi estadística recompte plaquetari. Gestació normal.

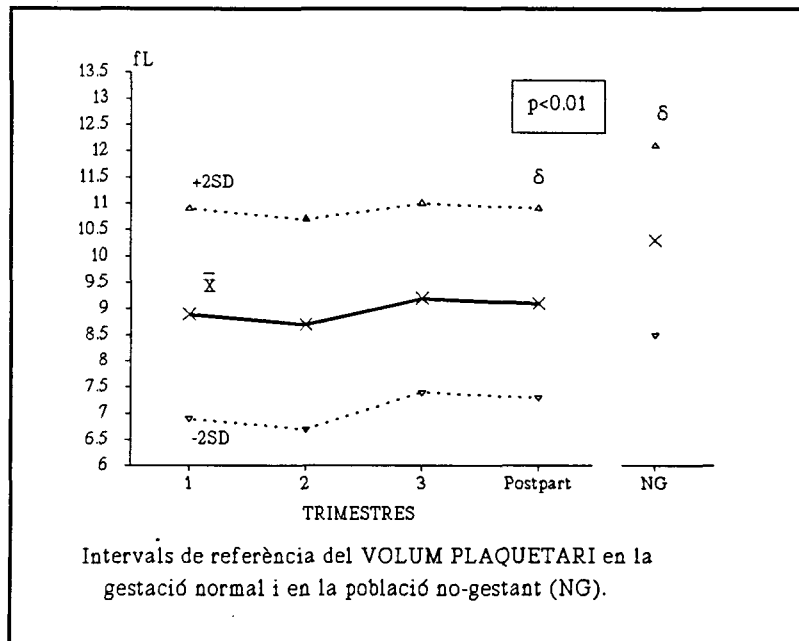


Figura 1.2.2.2 Volum plaquetari. Gestació normal.

	VP1	VP2	VP3	VPP(NG)
VPP	t=-2.67 p=.022	t=-1.74 p=.121	t=-0.04 p=.968	t=-3.10 p=.005
VP3	t=-2.25 p=.034	t=-0.72 p=.480		
VP2	t= 0.06 p=.956			
VP1				

Manova: F= 0.994, 3 DF, p= .467

Diferències significatives: $p < 0.05$ per la comparació conjunta de tots els trimestres i $p < 0.01$ per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

VP1, VP2, VP3 i VPP: volum plaquetari al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 1.2.2.2 Anàlisi estadística volum plaquetari. Gestació normal.

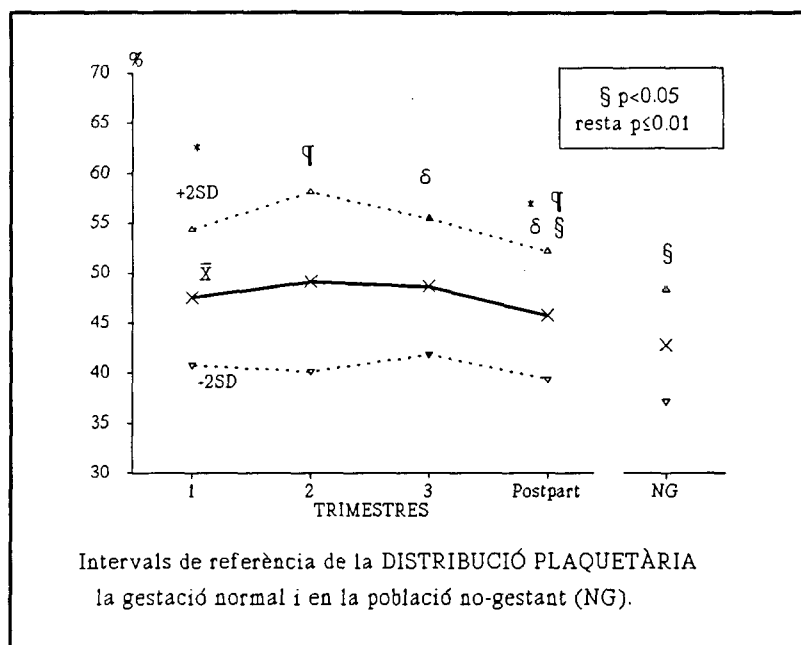


Figura 1.2.2.3 Distribució plaquetària. Gestació normal.

	PD1	PD2	PD3	PDP(NG)
PDP	t= 3.08 p=.011	t= 3.38 p=.010	t= 3.22 p=.009	t= 2.34 p=.029
PD3	t=-1.62 p=.120	t=-0.49 p=.633		
PD2	t=-1.56 p=.134			
PD1				

Manova: F= 6.182, 3 DF, p= .039

Diferències significatives: p<0.05 per la comparació conjunta de tots els trimestres i p<0.01 per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

PD1, PD2, PD3 i PDP: distribució plaquetària al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 1.2.2.3 Anàlisi estadística distribució plaquetària. Gestació normal.

	PL		VP		PD	
	CC	NG	CC	NG	CC	NG
1r TRIMESTRE						
Mean	213	.	89	.	476	.
Standard Deviation	41	.	10	.	34	.
Standard Error of Mean	8	.	2	.	7	.
Median	208	.	89	.	472	.
Minimum	150	.	67	.	424	.
Maximum	332	.	108	.	574	.
Percentile for 5.00	151	.	73	.	428	.
Percentile for 25.00	188	.	83	.	455	.
Percentile for 75.00	229	.	98	.	498	.
Percentile for 95.00	296	.	105	.	533	.
Valid N	30		30		30	
2n TRIMESTRE						
Mean	225	.	87	.	492	.
Standard Deviation	51	.	10	.	45	.
Standard Error of Mean	11	.	2	.	10	.
Median	221	.	88	.	499	.
Minimum	140	.	63	.	421	.
Maximum	346	.	104	.	614	.
Percentile for 5.00	158	.	72	.	435	.
Percentile for 25.00	184	.	80	.	455	.
Percentile for 75.00	255	.	95	.	513	.
Percentile for 95.00	322	.	99	.	547	.
Valid N	30		30		30	
3r TRIMESTRE						
Mean	194	.	92	.	487	.
Standard Deviation	47	.	9	.	34	.
Standard Error of Mean	9	.	2	.	7	.
Median	184	.	93	.	493	.
Minimum	112	.	71	.	417	.
Maximum	303	.	110	.	556	.
Percentile for 5.00	126	.	76	.	435	.
Percentile for 25.00	168	.	87	.	464	.
Percentile for 75.00	215	.	98	.	511	.
Percentile for 95.00	300	.	110	.	528	.
Valid N	30		30		30	
POSTPART						
Mean	228	200	91	103	458	428
Standard Deviation	52	38	9	9	32	28
Standard Error of Mean	15	12	3	3	9	8
Median	205	196	90	103	461	424
Minimum	164	153	73	86	401	383
Maximum	337	280	109	118	499	477
Percentile for 5.00	164	153	73	86	401	383
Percentile for 25.00	200	163	87	96	435	407
Percentile for 75.00	261	227	96	110	482	438
Percentile for 95.00	337	280	109	118	499	477
Valid N	24	20	24	20	24	20

Grup CC: gestació normal

Grup NG: controls no-gestants

Taula 1.2.2.4 Descripció dels paràmetres hematològics

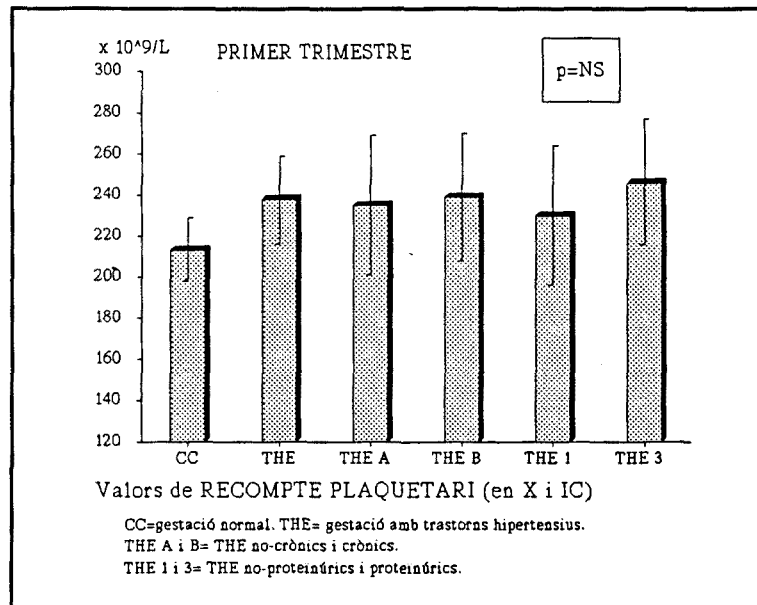


Figura 1.2.2.4 RecompTE plaquetari. Primer trimestre.

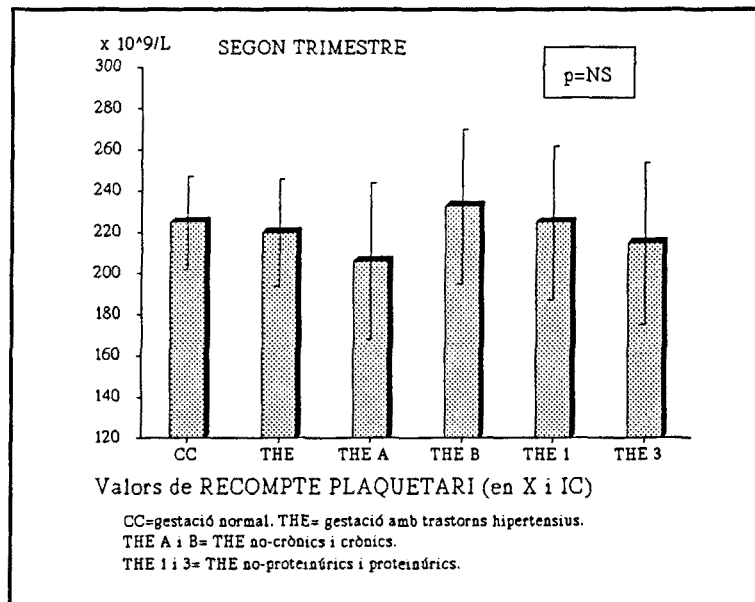


Figura 1.2.2.5 RecompTE plaquetari. Segon trimestre.

PL

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= 1.92 p= 0.060	t= -1.39 p= 0.174	t= -0.97 p= 0.343	t= -1.59 p= 0.125	t= -2.25 p= 0.030	CC
				t= -0.77 p= 0.447	THE 1
THE A		t= -1.08 p= 0.289		t= -0.20 p= 0.845	THE A
THE 1	t= 0.40 p= 0.694				
CC	t= 0.49 p= 0.627	t= -0.41 p= 0.682	t= -0.01 p= 0.990	t= 0.96 p= 0.345	t= -0.25 p= 0.800
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.5 Anàlisi estadística recompte plaquetari. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
PL1												
Mean	264	206	211	276	213	.	238	235	239	230	246	
Standard Deviation	44	33	59	34	41	.	54	48	58	58	48	
Standard Error of Mean	20	15	20	13	8	.	11	15	15	16	14	
Median	275	207	187	279	208	.	254	236	260	239	254	
Minimum	191	168	130	215	150	.	130	168	130	130	168	
Maximum	311	250	312	324	332	.	324	311	324	312	324	
Percentile for 5.00	191	168	130	215	151	.	168	168	130	130	168	
Percentile for 25.00	268	181	174	258	188	.	187	191	184	180	211	
Percentile for 75.00	276	222	261	295	229	.	276	275	286	275	286	
Percentile for 95.00	311	250	312	324	296	.	312	311	324	312	324	
Valid N	5	5	9	7	30		26	10	16	14	12	

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
PL2												
Mean	246	179	213	268	225	.	220	206	233	225	215	
Standard Deviation	72	55	74	62	51	.	71	69	73	73	72	
Standard Error of Mean	30	18	22	25	11	.	13	18	18	18	18	
Median	253	165	199	254	221	.	223	179	245	237	222	
Minimum	158	107	98	213	140	.	98	107	98	98	107	
Maximum	332	265	328	383	346	.	383	332	383	332	383	
Percentile for 5.00	158	107	98	213	158	.	107	107	98	98	107	
Percentile for 25.00	167	160	151	222	184	.	163	160	177	167	160	
Percentile for 75.00	311	224	273	283	255	.	267	265	273	273	262	
Percentile for 95.00	332	265	328	383	322	.	332	332	383	332	383	
Valid N	6	9	11	6	30		32	15	17	17	15	

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.6 Descripció variable recompte plaquetari. Primer i segon trimestres.

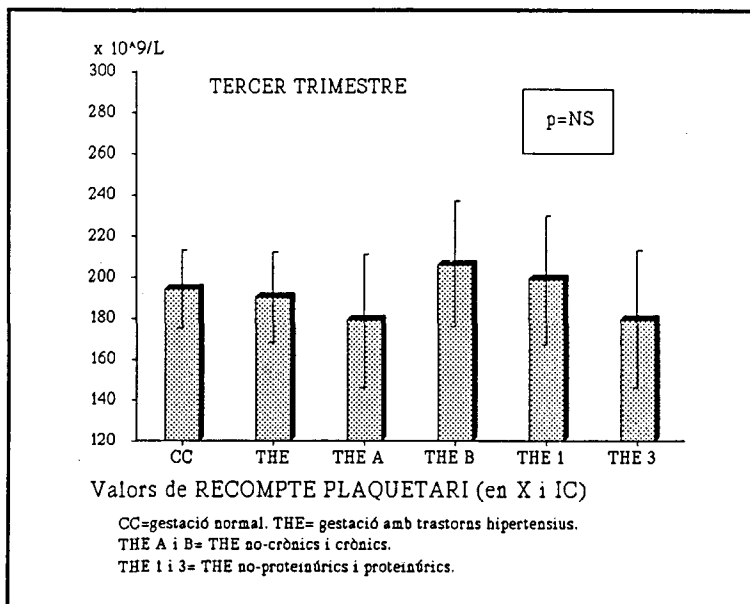


Figura 1.2.2.6 RecompTE plaquetari. Tercer trimestre.

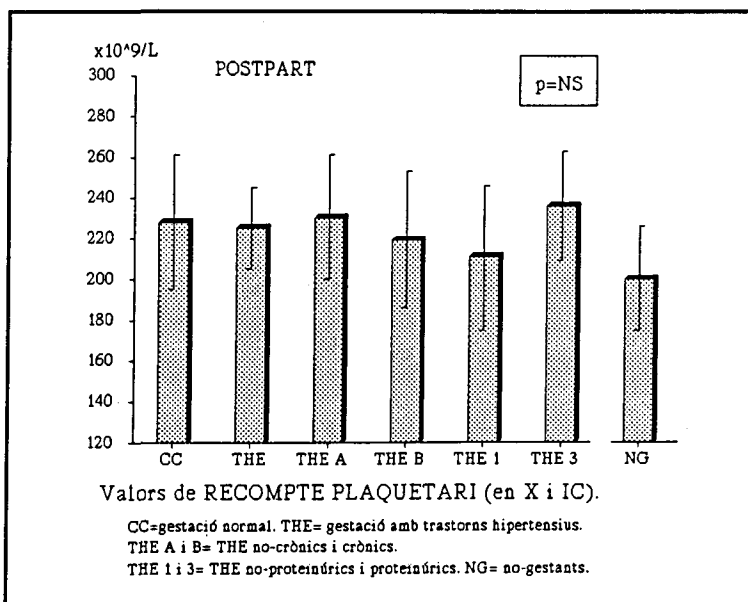


Figura 1.2.2.7 RecompTE plaquetari. Postpart.

PL

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= -0.24 p= 0.813	t= 0.90 p= 0.373	t= -0.29 p= 0.776	t= -0.76 p= 0.454	t= 0.87 p= 0.392	CC
					t= 0.88 p= 0.385	THE 1
THE A		t= 0.58 p= 0.874		t= -1.27 p= 0.213		THE A
THE 1	t= -1.36 p= 0.195					
CC	t= -0.39 p= 0.702	t= 0.40 p= 0.696	t= 0.76 p= 0.458	t= -0.11 p= 0.912	t= 0.72 p= 0.477	
NG	t= -2.15 p= 0.046	t= -1.05 p= 0.308	t= -0.57 p= 0.576	t= -1.73 p= 0.102	t= -1.66 p= 0.109	t= 1.45 p= 0.162
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.7 Anàlisi estadística recompte plaquetari. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
PL3											
Mean	198	159	199	220	194	.	190	179	206	199	179
Standard Deviation	76	59	62	41	47	.	64	69	55	67	60
Standard Error of Mean	24	19	19	18	9	.	11	15	14	15	16
Median	203	155	181	226	184	.	182	167	208	189	172
Minimum	94	84	81	164	112	.	81	84	81	81	84
Maximum	342	285	277	277	303	.	342	342	277	342	285
Percentile for 5.00	94	84	81	164	126	.	84	89	81	88	84
Percentile for 25.00	155	105	165	208	168	.	155	123	165	160	141
Percentile for 75.00	235	189	257	227	215	.	235	215	257	255	226
Percentile for 95.00	342	285	277	277	300	.	285	314	277	310	285
Valid N	10	10	10	5	30		35	20	15	20	15

POSTPART

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
PLP											
Mean	222	232	209	251	228	200	225	230	219	211	236
Standard Deviation	.	39	42	8	52	38	37	36	40	38	35
Standard Error of Mean	.	15	17	6	15	12	9	13	14	14	12
Median	222	226	199	251	205	196	225	225	224	203	229
Minimum	222	170	164	245	164	153	164	170	164	164	170
Maximum	222	298	269	256	337	280	298	298	269	269	298
Percentile for 5.00	222	170	164	245	164	153	164	170	164	164	170
Percentile for 25.00	222	219	174	245	200	163	199	221	185	174	223
Percentile for 75.00	222	256	249	256	261	227	253	243	253	249	256
Percentile for 95.00	222	298	269	256	337	280	298	298	269	269	298
Valid N	1	7	6	2	24	20	16	8	8	7	9

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.8 Descripció de la variable recompte plaquetari. Tercer trimestre i postpart.

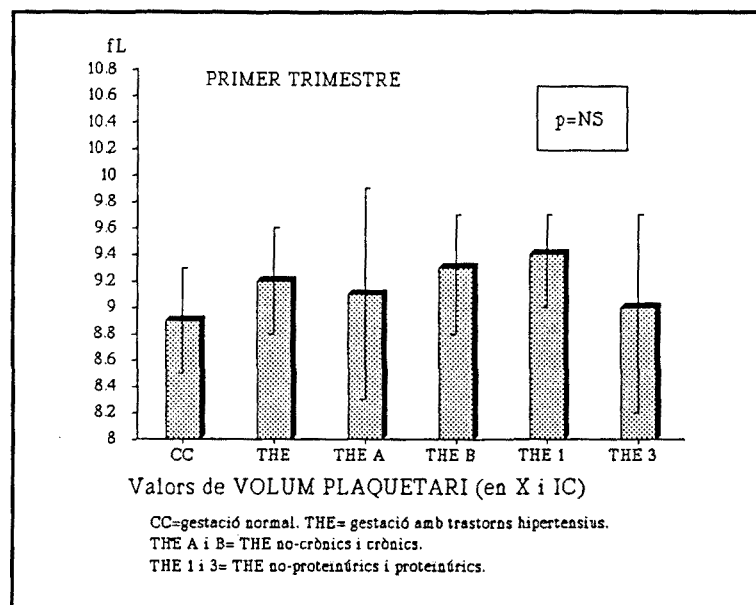


Figura 1.2.2.8 Volum plaquetari. Primer trimestre.

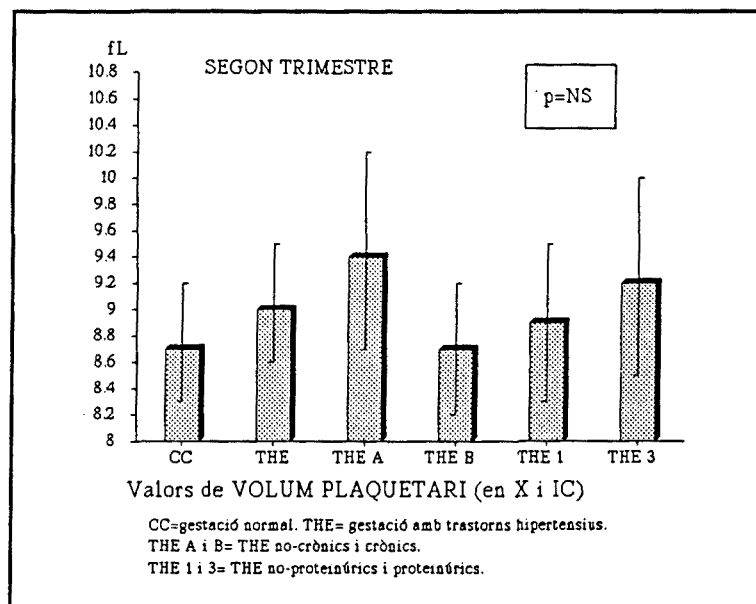


Figura 1.2.2.9 Volum plaquetari. Segon trimestre.

VP

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= 1.12 p= 0.266	t= -0.52 p= 0.605	t= -1.65 p= 0.107	t= -1.20 p= 0.236	t= -0.13 p= 0.896	CC
				t= 1.23 p= 0.233	THE 1
			t= -0.44 p= 0.666		THE A
THE A		t= 0.171 p= 0.097			
THE 1	t= -0.77 p= 0.449				
CC	t= -1.24 p= 0.225	t= 0.11 p= 0.911	t= -0.40 p= 0.688	t= -1.70 p= 0.099	t= 0.93 p= 0.356
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.9 Anàlisi estadística volum plaquetari. Primer i segon trimestre.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
VP1												
Mean	91	91	96	88	89	.	92	91	93	94	90	
Standard Deviation	5	15	6	8	10	.	9	11	8	6	11	
Standard Error of Mean	2	7	2	3	2	.	2	3	2	2	3	
Median	90	98	94	90	89	.	92	92	92	94	90	
Minimum	84	75	86	73	67	.	73	75	73	84	73	
Maximum	98	106	104	96	108	.	106	106	104	104	106	
Percentile for 5.00	84	75	86	73	73	.	75	75	73	84	73	
Percentile for 25.00	88	75	92	89	83	.	89	84	89	89	75	
Percentile for 75.00	94	102	102	91	98	.	98	98	97	98	98	
Percentile for 95.00	98	106	104	96	105	.	104	106	104	104	106	
Valid N	5	5	9	6	30		25	10	15	14	11	

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
VP2												
Mean	92	96	87	87	87	.	90	94	87	89	92	
Standard Deviation	13	15	11	8	10	.	12	14	10	12	13	
Standard Error of Mean	5	5	3	3	2	.	2	4	2	3	3	
Median	94	101	89	87	88	.	90	99	89	90	91	
Minimum	76	67	67	79	63	.	67	67	67	67	67	
Maximum	112	110	104	99	104	.	112	112	104	112	110	
Percentile for 5.00	76	67	67	79	72	.	67	67	67	67	67	
Percentile for 25.00	79	83	80	79	80	.	81	81	80	80	81	
Percentile for 75.00	99	108	98	91	95	.	99	108	93	98	104	
Percentile for 95.00	112	110	104	99	99	.	110	112	104	112	110	
Valid N	6	9	11	6	30		32	15	17	17	15	

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.10 Descripció variable volum plaquetari. Primer i segon trimestres.

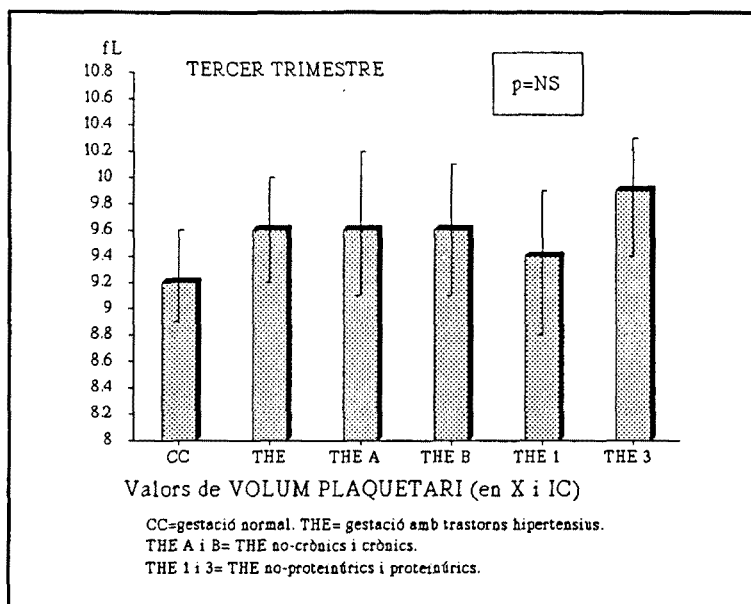


Figura 1.2.2.10 Volum plaquetari. Tercer trimestre.

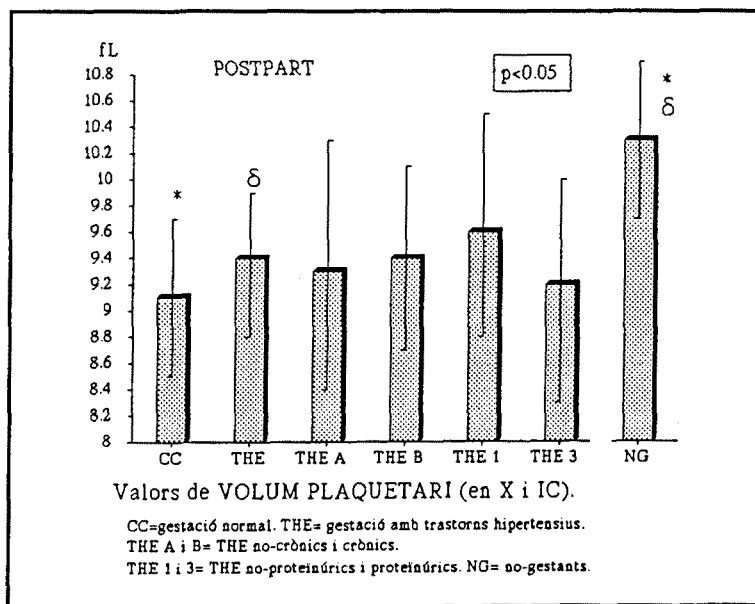


Figura 1.2.2.11 Volum plaquetari. Postpart.

VP

TERCER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3		
t= 1.35 p= 0.183	t=-1.17 p= 0.247	t= -0.44 p= 0.662	t= -1.09 p= 0.281	t= -2.19 p= 0.034	CC	
				t= -1.38 p= 0.176	THE 1	
THE A		t=-0.12 p= 0.905		t= 0.10 p= 0.920	THE A	
THE 1	t= 0.92 p= 0.363					
CC	t= -0.17 p= 0.865	t= -0.74 p= 0.468	t= -1.24 p= 0.234	t= -0.53 p= 0.603	t= -0.86 p= 0.393	
NG	t= 2.52 p= 0.022	t= 2.10 p= 0.051	t= 1.49 p= 0.155	t= 2.00 p= 0.062	t= 2.43 p= 0.022	t= -3.1 p= 0.005
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.1.11 Anàlisi estadística volum plaquetari. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
VP3												
Mean	94	98	94	100	92	.	96	96	96	94	99	
Standard Deviation	14	9	10	5	9	.	10	12	9	12	8	
Standard Error of Mean	5	3	3	2	2	.	2	3	2	3	2	
Median	90	99	92	98	93	.	94	93	94	91	98	
Minimum	79	82	81	94	71	.	79	79	81	79	82	
Maximum	125	110	112	106	110	.	125	125	112	125	110	
Percentile for 5.00	79	82	81	94	76	.	81	80	81	80	82	
Percentile for 25.00	86	92	86	98	87	.	88	88	88	86	93	
Percentile for 75.00	105	104	101	105	98	.	105	105	105	103	105	
Percentile for 95.00	125	110	112	106	110	.	112	118	112	119	110	
Valid N	10	10	10	5	30		35	20	15	20	15	

POSTPART

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
VPP												
Mean	105	92	95	92	91	103	94	93	94	96	92	
Standard Deviation	.	11	9	12	9	9	10	11	9	9	11	
Standard Error of Mean	.	4	4	9	3	3	2	4	3	3	4	
Median	105	90	94	92	90	103	94	94	94	97	90	
Minimum	105	75	86	83	73	86	75	75	83	86	75	
Maximum	105	108	110	100	109	118	110	108	110	110	108	
Percentile for 5.00	105	75	86	83	73	86	75	75	83	86	75	
Percentile for 25.00	105	84	88	83	87	96	86	85	87	88	84	
Percentile for 75.00	105	101	98	100	96	110	101	103	99	105	100	
Percentile for 95.00	105	108	110	100	109	118	110	108	110	110	108	
Valid N	1	7	6	2	24	20	16	8	8	7	9	

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.12 Descripció variable volum plaquetari. Tercer trimestre i postpart.

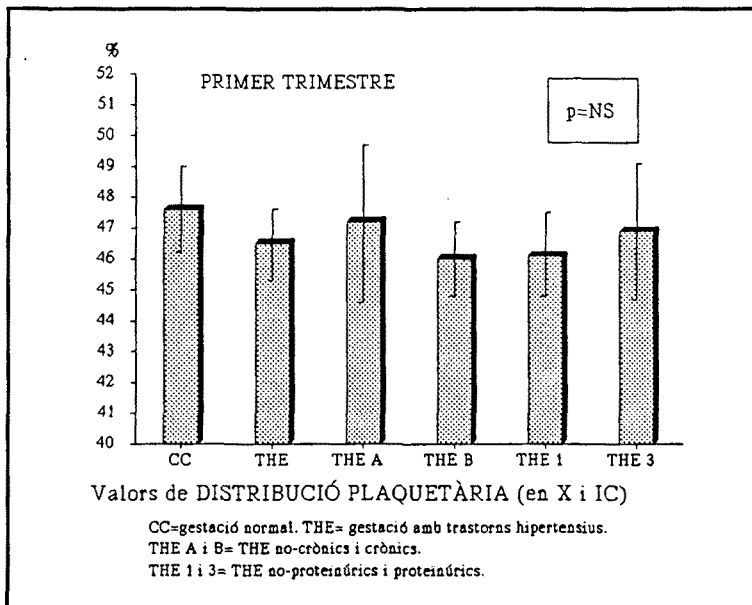


Figura 1.2.2.12 Distribució plaquetària. Primer trimestre.

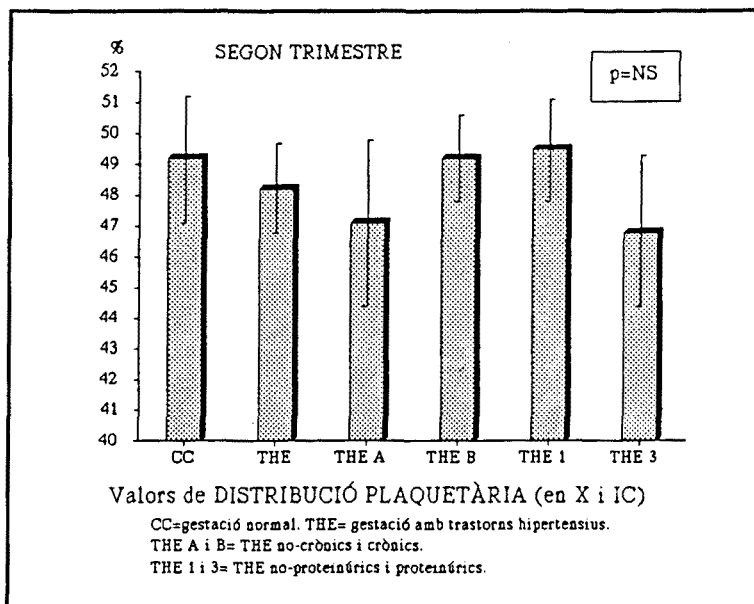


Figura 1.2.2.13 Distribució plaquetària. Segon trimestre.

PD

PRIMER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= -1.30 p= 0.199	t= 0.34 p= 0.736	t= 1.41 p= 0.167	t= 1.63 p= 0.112	t= 0.60 p= 0.551	CC
					t= -0.63 p= 0.532	THE 1
THE A		t= -1.47 p= 0.156		t= 1.03 p= 0.315		THE A
THE 1	t= 1.94 p= 0.062					
CC	t= 1.55 p= 0.131	t= -0.30 p= 0.974	t= -0.22 p= 0.829	t= 1.31 p= 0.200	t= -0.80 p= 0.427	
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.13 Anàlisi estadística distribució plaquetària. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
PD1											
Mean	475	468	454	469	476	.	465	472	460	461	469
Standard Deviation	19	49	24	16	34	.	28	35	22	24	33
Standard Error of Mean	8	22	8	6	7	.	6	11	6	6	10
Median	474	440	452	463	472	.	461	474	459	459	462
Minimum	445	431	419	454	424	.	419	431	419	419	431
Maximum	492	541	494	494	574	.	541	541	494	494	541
Percentile for 5.00	445	431	419	454	428	.	431	431	419	419	431
Percentile for 25.00	474	432	436	459	455	.	445	440	451	445	440
Percentile for 75.00	490	497	461	482	498	.	484	492	482	484	494
Percentile for 95.00	492	541	494	494	533	.	497	541	494	494	541
Valid N	5	5	9	6	30		25	10	15	14	11

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
PD2											
Mean	483	463	501	476	492	.	482	471	492	495	468
Standard Deviation	45	52	22	32	45	.	40	49	28	32	44
Standard Error of Mean	18	17	7	13	10	.	7	13	7	8	11
Median	486	435	503	471	499	.	482	477	498	502	464
Minimum	402	411	477	433	421	.	402	402	433	402	411
Maximum	536	558	551	524	614	.	558	558	551	551	558
Percentile for 5.00	402	411	477	433	435	.	411	402	433	402	411
Percentile for 25.00	477	434	479	459	455	.	462	434	477	479	434
Percentile for 75.00	511	488	513	498	513	.	508	511	505	511	498
Percentile for 95.00	536	558	551	524	547	.	551	558	551	551	558
Valid N	6	9	11	6	30		32	15	17	17	15

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.14 Descripció variable distribució plaquetària. Primer i segon trimestres.

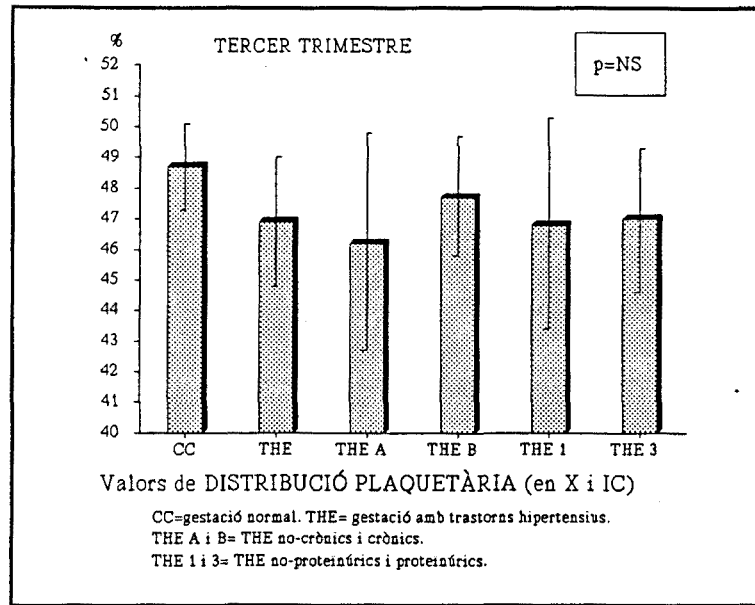


Figura 1.2.2.14 Distribució plaquetària. Tercer trimestre.

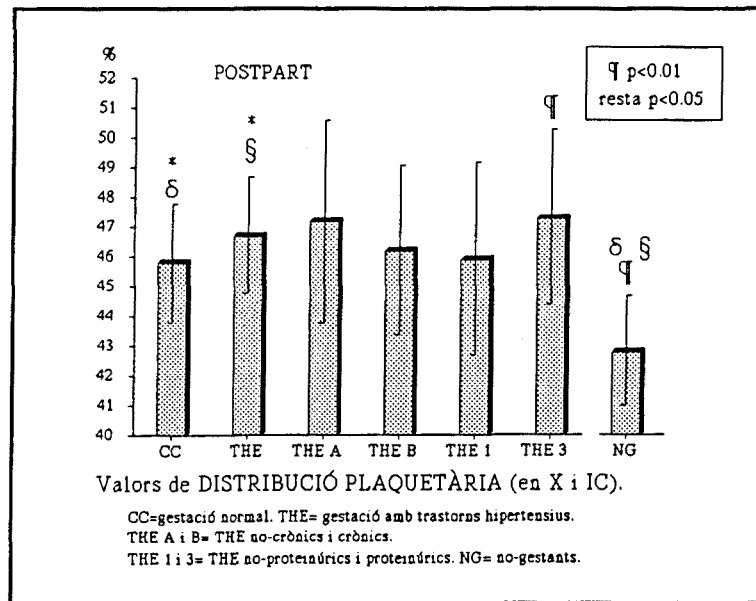


Figura 1.2.2.15 Distribució plaquetària. Postpart.

PD

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= -1.47 p= 0.148	t= 1.47 p= 0.148	t= 1.15 p= 0.257	t= 0.85 p= 0.400	t= 1.43 p= 0.159	CC
				██████████ ██████████	t= -0.07 p= 0.944	THE 1
THE A	██████████ ██████████	t= 0.50 p= 0.622				THE A
THE 1	t= -0.76 p= 0.462	██████████ ██████████				
CC	t= -1.02 p= 0.323	t= -0.31 p= 0.761	t= -0.09 p= 0.930	t= -0.87 p= 0.394	t= 2.08 p= 0.044	
NG	t= -3.01 p= 0.008	t= -2.37 p= 0.030	t= -2.05 p= 0.057	t= -2.76 p= 0.013	t= -2.95 p= 0.007	t= 2.34 p= 0.029
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.2.15 Anàlisi estadística distribució plaquetària. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
PDP3											
Mean	445	479	491	450	487	.	469	462	477	468	470
Standard Deviation	96	47	33	22	34	.	61	76	35	74	42
Standard Error of Mean	30	15	11	10	7	.	10	17	9	17	11
Median	490	481	487	460	493	.	475	485	473	490	462
Minimum	209	412	447	427	417	.	209	209	427	209	412
Maximum	511	568	537	475	556	.	568	568	537	537	568
Percentile for 5.00	209	412	447	427	435	.	351	280	427	280	412
Percentile for 25.00	437	450	464	428	464	.	450	444	453	456	430
Percentile for 75.00	502	489	522	462	511	.	502	499	502	506	487
Percentile for 95.00	511	568	537	475	528	.	540	554	537	537	568
Valid N	10	10	10	5	30		35	20	15	20	15

POSTPART

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
PDP											
Mean	429	478	464	457	458	428	467	472	462	459	473
Standard Deviation	.	40	36	42	32	28	37	41	34	35	39
Standard Error of Mean	.	15	15	30	9	8	9	14	12	13	13
Median	429	476	473	457	461	424	471	466	473	466	476
Minimum	429	428	404	427	401	383	404	428	404	404	427
Maximum	429	551	500	487	499	477	551	551	500	500	551
Percentile for 5.00	429	428	404	427	401	383	404	428	404	404	427
Percentile for 25.00	429	453	443	427	435	407	436	441	435	429	453
Percentile for 75.00	429	500	492	487	482	438	490	492	490	492	487
Percentile for 95.00	429	551	500	487	499	477	551	551	500	500	551
Valid N	1	7	6	2	24	20	16	8	8	7	9

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no proteïnúrics, 3:THE proteïnúrics.

Taula 1.2.2.16 Descripció variable distribució plaquetària. Tercer trimestre i postpart.

1.2.2.2.- Discussió paràmetres hematològics

En la gestació normal (CC), el recompte plaquetari (PL) es manté estable fins el segon trimestre i decau en el tercer trimestre d'una manera quasi significativa. En el postpart, les xifres són comparables a la població no-gestant (NG). El volum plaquetari (VP) no presenta canvis significatius durant la gestació, mantenint-se estable durant el primer i segon trimestres. Al tercer trimestre hi ha un discret augment d'aquest VP que es manté al postpart. Al postpart, el VP encara està significativament per sota del grup no-gestant. La distribució plaquetària (PD) es manté estable i decau en el postpart on encara és superior al grup NG. En conjunt, els resultats dels paràmetres hematològics ens indiquen que hi ha un discret consum plaquetari detectable al tercer trimestre, que es manifesta amb una lleugera disminució del recompte (PL), amb un augment també molt poc notable del volum (VP) i augment de la distribució plaquetària (PD) respecte a la població NG. Les dades que s'han presentat en aquesta tesi són concordants amb la literatura. Kilby *et al.* ^[274] no troba un decrement significatiu en el recompte plaquetari en la gestació normal si es compara amb controls no-gestants, encara que el mínim valor es dona a les 32 setmanes i es remunta de nou en el decurs del tercer trimestre. Tampoc troba canvis en el VP. No obstant, sí que hi ha un augment significatiu del PD amb un màxim a les 38 setmanes si es compara amb els controls no-gestants. Haller *et al.* ^[21] en un estudi transversal de tercer trimestre, refereix una disminució significativa del PL, i un VP sense canvis. Altres autors refereixen també un decrement del PL en el tercer trimestre ^[116,133,118], mentre que altres no refereixen aquests canvis ^[119,120,12,121,138]. En quant al VP i al PD, són bastant concordants els resultats en el sentit que els dos índexs estan elevats durant la gestació normal ^[116,12,121,138]. La comparació entre estudis és prou difícil, però la disparitat en els resultats pot ser producte que alguns estudis utilitzen gestants normals en un tercer trimestre molt tardà o iniciant treball de part ^[133] en què l'activació plaquetària està francament desencadenada i hi ha un decrement lògic del recompte plaquetari.

Aquestes modificacions indiquen una població de plaquetes més grans circulants en la gestant no patològica. Això pot donar-se per un *turn over* més ràpid, en haver un consum perifèric (possiblement com a resultat de l'activació plaquetària, i de la formació de microtrombes i d'una sortida a la circulació de plaquetes més joves) o per alteracions en la producció a partir dels megacariòcits. El consum plaquetari es donaria de manera més acusada en el tercer trimestre. Aquestes troballes estarien d'acord amb les dades presentades en els capítols dedicats als nivells de calci basal, postestimulació amb trombina i vasopressina en el sentit que, en la gestació normal, el segon trimestre representa un estat de preactivació, amb conservació dels paràmetres plaquetaris, i el tercer trimestre seria un estat d'activació real (però controlat per mecanismes de contraregulació en la gestació normal) que comportaria una modificació discreta d'aquests paràmetres.

En la **gestació amb trastorns hipertensius de l'embaràs (THE)**, l'estudi dels paràmetres hematològics no demostra diferències significatives en cap dels paràmetres estudiats si comparem el grup de gestants normals (CC) contra el grup THE o el grup CC contra els trastorns no-proteinúrics (**THE 1**) i els proteinúrics (**THE 3**). En el postpart, únicament s'ha observat diferències en el volum plaquetari (**VP**) i la distribució plaquetària (**PD**). Fora del context de la gestació, Taylor *et al.* ^[307], que estudia un grup de pacients amb hipertensió essencial i controls sans, tampoc troba diferències entre els dos grups en quant a recompte plaquetari i volum plaquetari.

En el nostre estudi, destaca el grup THE A3 pel baix recompte plaquetari (**PL**) en tots els trimestres, i això fa que els subgrups **THE A** (no-crònics) i els **THE 3** presentin també aquesta tendència. La majoria d'autors estan d'acord en que el recompte plaquetari decau en la preeclàmpsia ^[12,21,246-250,308], i alguns refereixen que també en la hipertensió gestacional ^[246,247] encara que altres discrepen ^[12]. Redman *et al.* ^[240] també refereixen una caiguda del recompte plaquetari com a característica precoç i important de la preeclàmpsia, que sovint precedeix l'aparició

d'altres signes clínics com la hipertensió i la proteïnúria. En la línia que mostra el nostre estudi, Kilby *et al.* ^[18] refereix una disminució significativa del recompte plaquetari en el tercer trimestre en el grup THE A3, però no en el grup THE A1 respecte a pacients gestants normotenses de tercer trimestre. Horn *et al.* ^[138] refereix un recompte plaquetari mantingut en el tercer trimestre de la gestació normal, però significativament disminuït en un grup mixt de gestants hipertenses (pacients THE A1 i THE A3). En quant al volum plaquetari (VP), en el nostre estudi el VP està discretament augmentat en les gestants amb THE respecte a les del grup CC, coincidint amb la majoria d'autors ^[12,246,247,249,138]. Novament, destaca el grup A3 per presentar aquest augment de manera més precoç. En canvi, Haller *et al.* ^[21] no troba diferències entre els tres grups quan compara el VP. Walker *et al.* ^[6] en un estudi transversal del VP a les 28-30 setmanes de gestació, no troba diferències entre les gestants que tindran una gestació normal o amb THE, però si monitoritza el VP, refereix que en les pacients amb risc l'elevació del VP pot predir l'agravament de la clínica i es correlaciona amb la gravetat del quadre. Aquest autor conclou que aquest fet suporta l'evidència d'un consum plaquetari perifèric en els THE i que aquest paràmetre pot ser útil, junt amb altres, en la monitorització del quadre clínic. En quant a la distribució plaquetària (PD), considerat en conjunt, es comporta d'una manera similar al grup CC però a un nivell discretament inferior. Unicament el grup A3 presenta un comportament atípic amb un augment del PD al tercer trimestre. Els resultats en la literatura varien en les seves conclusions. Alguns estudis refereixen un augment en la hipertensió gestacional respecte a la gestació normal ^[249] mentre que altres no corroboren aquestes troballes. ^[12] Sembla, però, que en conjunt està demostrada una disminució de la vida mitjana plaquetària ^[125,309] i que la pèrdua de plaquetes circulants es manifesta també per un canvi en el PD, trobant-se plaquetes més joves i més grans en la circulació ^[247] al final de la gestació normal i més quan aquesta és complicada pels THE ^[138].

En conclusió, en la **gestació normal** el consum plaquetari perifèric ha de ser discret i perfectament compensat pels mecanismes de regeneració cel·lular, ja que el volum plaquetari no es modifica i no s'acompanya de grans canvis en els paràmetres plaquetaris, encara que la discreta disminució del recompte i l'augment de la distribució plaquetàries fan pensar que sí que hi ha un consum perifèric superior a les pacients no-gestants. En la **gestació patològica**, els paràmetres hematològics plaquetaris posen de manifest un consum plaquetari discretament major que en la gestació normal, sobretot a costa dels grups proteïnúrics.

1.2.3.- PARÀMETRES BIOQUÍMICS

1.2.3.1.- Resultats paràmetres bioquímics

En la **gestació normal (CC)** cal dir d'entrada que tots ells van resultar normalitzats en el postpart respecte al grup no-gestant (**NG**). El calci plasmàtic (**CA**) disminueix al segon i tercer trimestre respecte al primer, essent les diferències significatives (Figura i Taula 1.2.3.1). L'àcid úric (**UR**) està francament disminuït respecte als nivells postpart ja en el primer trimestre (concordant amb l'augment del flux plasmàtic renal precoç) i augmenta progressivament durant la gestació (Figura i Taula 1.2.3.2). Les proteïnes totals (**PR**) i l'albumina (**AB**) tenen un comportament contrari, disminuint en el decurs de l'embaràs (Figures i Taules 1.2.3.3 i 1.2.3.4) presentant ja en el primer trimestre xifres discretament inferiors al postpart i decreixent d'una manera significativa al llarg de tota la gestació ($p = .02$ i $p = .01$ respectivament). En la Taula 1.2.3.5 tenim la descripció de cada un dels paràmetres bioquímics en la gestació normal.

En la **gestació amb trastorns hipertensius (THE)** el calci sèric (**CA**) no presenta diferències amb el grup de gestants normals (**CC**). L'àcid úric (**UR**) està significativament elevat en tots els trimestres respecte al grup **CC**. En el postpart es mantenen aquestes diferències d'una manera significativa (Figures 1.2.3.9 a 1.2.3.12), mostrant-nos com la funció renal, després de la lesió microvascular provocada pel quadre hipertensiu, tarda temps en recuperar-se. Les proteïnes totals (**PR**) només estan significativament disminuïdes en el grup **THE** respecte al **CC** al tercer trimestre, i sobretot a costa dels grups proteïnúrics (**THE 3**) com mostra la Figura 1.2.3.15. L'albumina sèrica (**AB**) també està significativament disminuïda en el segon i tercer trimestres (Figures 1.2.3.18 i 1.2.3.19) en els grups d'hipertensió no-crònica (**THE A**) i en els grups proteïnúrics (**THE 3**) d'acord amb el quadre clínic que presenta la pacient.

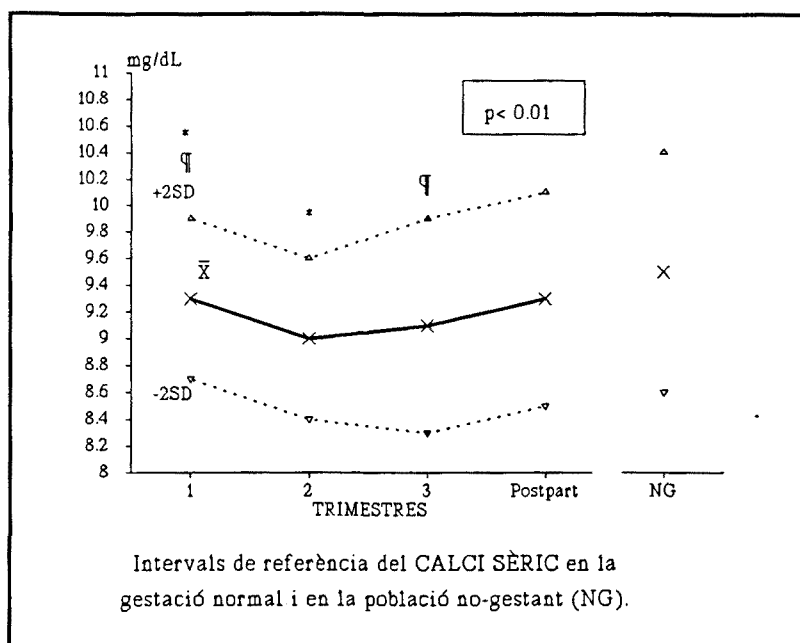


Figura 1.2.3.1 Calci sèric. Gestació normal.

	CA1	CA2	CA3	CAP(NG)
CAP	t= 0.16 p=.877	t=-2.36 p=.046	t=-2.98 p=.017	t=-1.38 p=.183
CA3	t= 3.18 p=.004	t=-0.28 p=.786	████████	
CA2	t=-3.87 p=.001	████████		
CA1	████████			

Manova: F= 5.322, 3 DF, p= .070

Diferències significatives: $p < 0.05$ per la comparació conjunta de tots els trimestres i $p < 0.01$ per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

CA1, CA2, CA3 i CAP: calci sèric al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 1.2.3.1 Anàlisi estadística calci sèric. Gestació normal.

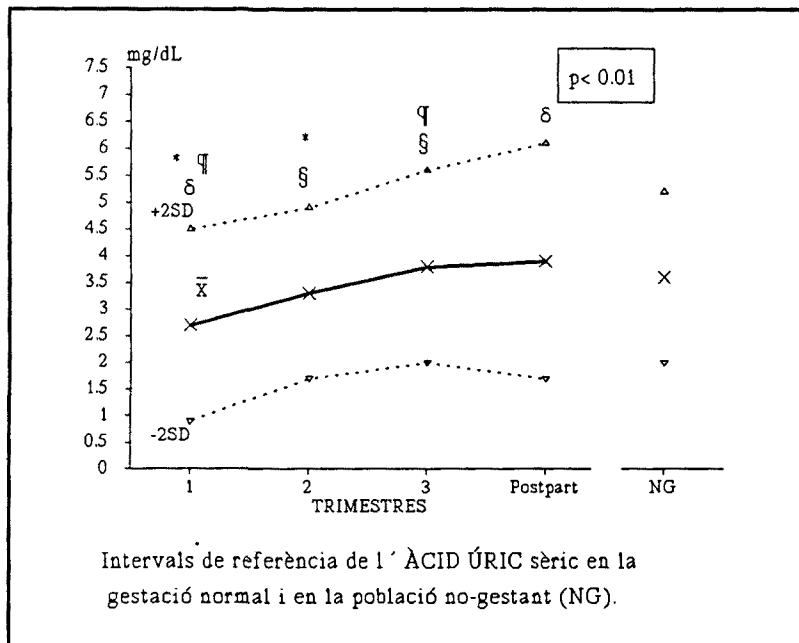


Figura 1.2.3.2 Àcid úric. Gestació normal.

	UR1	UR2	UR3	URP (NG)
URP	t=-4.12 p=.022	t=-3.17 p=.013	t=-0.79 p=.455	t= 0.70 p=.492
UR3	t=-6.65 p=.000	t=-3.91 p=.001		
UR2	t=-3.94 p=.001			
UR1				

Manova: F= 10.380, 3 DF, p= .023

Diferències significatives: $p < 0.05$ per la comparació conjunta de tots els trimestres i $p < 0.01$ per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

UR1, UR2, UR3 i URP: àcid úric al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 1.2.3.2 Anàlisi estadística àcid úric. Gestació normal.

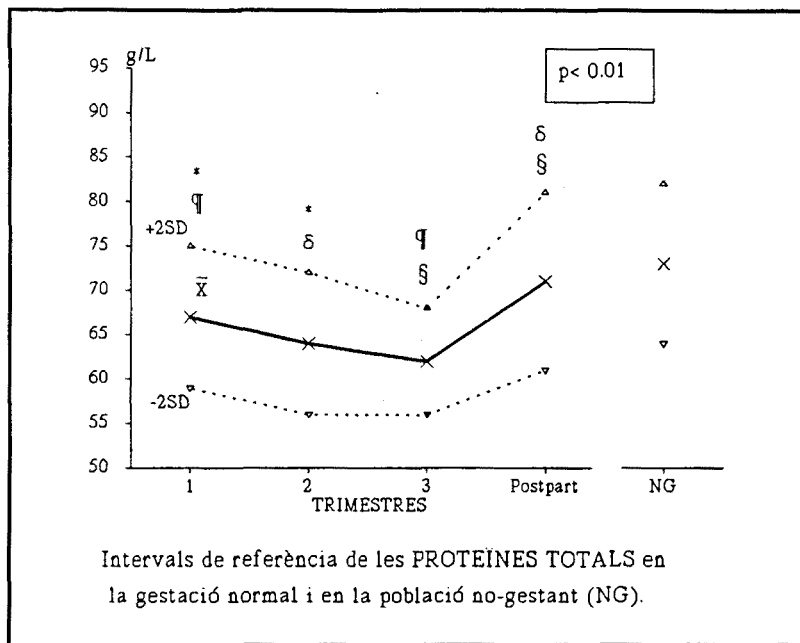


Figura 1.2.3.3 Proteïnes totals. Gestació normal.

	PR1	PR2	PR3	PRP (NG)
PRP	t=-2.31 p=.044	t=-6.68 p=.000	t=-5.29 p=.001	t=-1.07 p=.295
PR3	t= 6.21 p=.000	t= 2.14 p=.046	████████	
PR2	t= 4.28 p=.000	████████		
PR1	████████			

Manova: F= 9.097, 3 DF, p= .029

Diferències significatives: $p < 0.05$ per la comparació conjunta de tots els trimestres i $p < 0.01$ per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

PR1, PR2, PR3 i PRP: proteïnes totals al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 1.2.3.3 Anàlisi estadística proteïnes totals. Gestació normal.

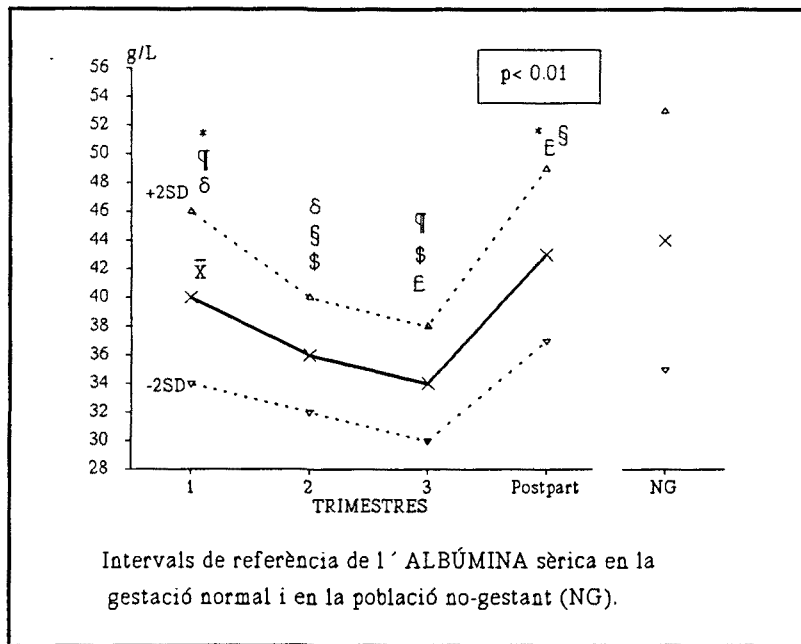


Figura 1.2.3.4 Albúmina sèrica. Gestació normal.

	AB1	AB2	AB3	ABP(NG)
ABP	t=-3.56 p=.005	t=-9.90 p=.000	t= 9.06 p=.000	t=-1.21 p=.239
AB3	t= 8.93 p=.000	t=-3.26 p=.004		
AB2	t= 7.69 p=.000			
AB1				

Manova: F= 16.415, 3 DF, p= .010

Diferències significatives: $p < 0.05$ per la comparació conjunta de tots els trimestres i $p < 0.01$ per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

AB1, AB2, AB3 i ABP: albúmina sèrica al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 1.2.3.4 Anàlisi estadística albúmina sèrica. Gestació normal.

	CA		UR		PR		AB	
	CC	NG	CC	NG	CC	NG	CC	NG
1r TRIMESTRE								
Mean	93	.	27	.	67	.	40	.
Standard Deviation	3	.	9	.	4	.	3	.
Standard Error of Mean	1	.	2	.	1	.	1	.
Median	93	.	27	.	67	.	41	.
Minimum	85	.	12	.	59	.	33	.
Maximum	98	.	45	.	77	.	46	.
Percentile for 5.00	86	.	14	.	62	.	36	.
Percentile for 25.00	91	.	20	.	65	.	38	.
Percentile for 75.00	95	.	33	.	69	.	42	.
Percentile for 95.00	98	.	41	.	75	.	45	.
Valid N	30		30		30		30	
2n TRIMESTRE								
Mean	90	.	33	.	64	.	36	.
Standard Deviation	3	.	8	.	4	.	2	.
Standard Error of Mean	1	.	2	.	1	.	0	.
Median	90	.	33	.	65	.	36	.
Minimum	84	.	12	.	54	.	29	.
Maximum	101	.	49	.	70	.	39	.
Percentile for 5.00	85	.	21	.	58	.	33	.
Percentile for 25.00	90	.	29	.	62	.	35	.
Percentile for 75.00	92	.	38	.	68	.	37	.
Percentile for 95.00	94	.	47	.	69	.	39	.
Valid N	30		30		30		30	
3r TRIMESTRE								
Mean	91	.	38	.	62	.	34	.
Standard Deviation	4	.	9	.	3	.	2	.
Standard Error of Mean	1	.	2	.	1	.	0	.
Median	91	.	36	.	62	.	34	.
Minimum	82	.	19	.	57	.	31	.
Maximum	99	.	53	.	70	.	39	.
Percentile for 5.00	85	.	21	.	58	.	31	.
Percentile for 25.00	89	.	32	.	59	.	32	.
Percentile for 75.00	93	.	45	.	65	.	36	.
Percentile for 95.00	98	.	51	.	67	.	37	.
Valid N	30		30		30		30	
POSTPART								
Mean	93	95	39	36	71	73	43	44
Standard Deviation	4	3	11	8	5	3	3	3
Standard Error of Mean	1	1	3	2	1	1	1	1
Median	91	95	39	37	70	73	42	44
Minimum	87	88	23	24	62	68	38	39
Maximum	100	98	66	47	78	77	47	48
Percentile for 5.00	87	88	23	24	62	68	38	39
Percentile for 25.00	90	94	32	28	69	70	41	43
Percentile for 75.00	95	96	42	43	74	74	46	46
Percentile for 95.00	100	98	66	47	78	77	47	48
Valid N	24	20	24	20	24	20	24	20

Grup CC: gestació normal

Grup NG: controls no-gestants

Taula 1.2.3.5 Descripció dels paràmetres bioquímics. Gestació normal.

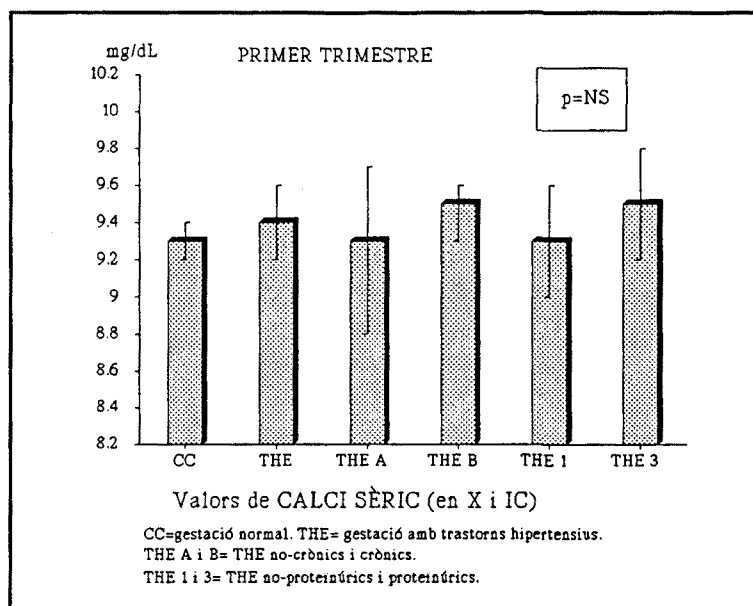


Figura 1.2.3.5 Calci sèric. Primer trimestre.

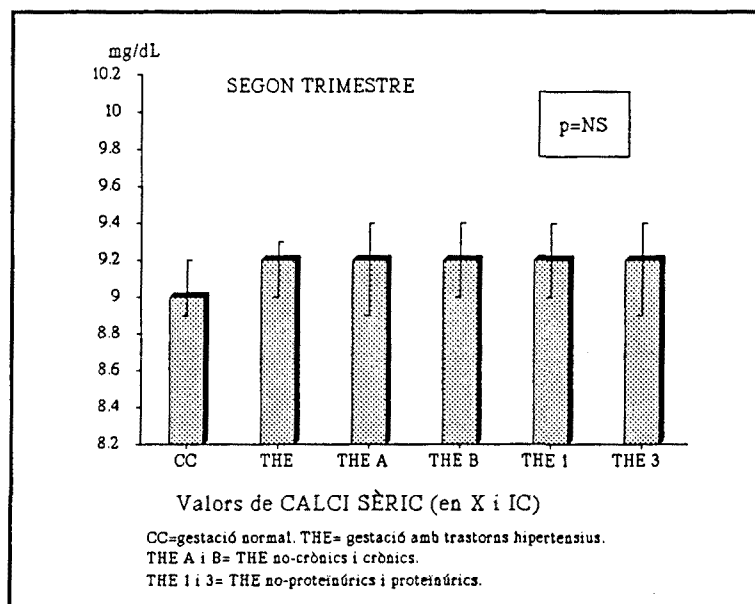


Figura 1.2.3.6 Calci sèric. Segon trimestre.

CA

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= 0.83 p= 0.412	t= 0.05 p= 0.957	t= -0.11 p= 0.909	t= -1.69 p= 0.099	t= -1.79 p= 0.081	CC
				t= -1.20 p= 0.241	THE 1
THE A		t= -0.01 p= 0.995	t= -0.98 p= 0.335		THE A
THE 1	t= 0.14 p= 0.891				
CC	t= -0.88 p= 0.386	t= -1.15 p= 0.259	t= -1.27 p= 0.210	t= -1.02 p= 0.316	t= 1.12 p= 0.266
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.6 Anàlisi estadística calci sèric. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3	
CA1												
Mean	92	94	94	96	93	.	94	92	95	93	95	
Standard Deviation	7	6	3	3	3	.	4	6	3	5	4	
Standard Error of Mean	3	3	1	1	1	.	1	2	1	1	1	
Median	93	93	94	95	93	.	94	93	95	93	94	
Minimum	80	89	89	91	85	.	80	80	89	80	89	
Maximum	96	102	98	100	98	.	102	102	100	98	102	
Percentile for 5.00	80	89	89	91	86	.	89	80	89	80	89	
Percentile for 25.00	93	91	93	93	91	.	93	91	93	93	92	
Percentile for 75.00	96	98	96	100	95	.	96	95	96	96	100	
Percentile for 95.00	96	102	98	100	98	.	100	102	100	98	102	
Valid N	5	4	9	7	29		24	8	16	13	11	

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3	
CA2												
Mean	92	91	91	92	90	.	92	92	92	92	92	
Standard Deviation	2	6	4	3	3	.	4	4	4	4	5	
Standard Error of Mean	1	2	1	1	1	.	1	1	1	1	1	
Median	92	89	91	92	90	.	91	91	91	91	90	
Minimum	90	85	85	89	84	.	85	85	85	85	85	
Maximum	97	102	99	96	101	.	102	102	99	99	102	
Percentile for 5.00	90	85	85	89	85	.	85	85	85	85	85	
Percentile for 25.00	91	88	89	90	90	.	89	89	89	90	89	
Percentile for 75.00	93	91	94	95	92	.	94	93	95	94	95	
Percentile for 95.00	97	102	99	96	94	.	99	102	99	99	102	
Valid N	7	6	10	6	24		28	12	16	16	12	

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.7 Descripció variable calci sèric. Primer i segon trimestres.

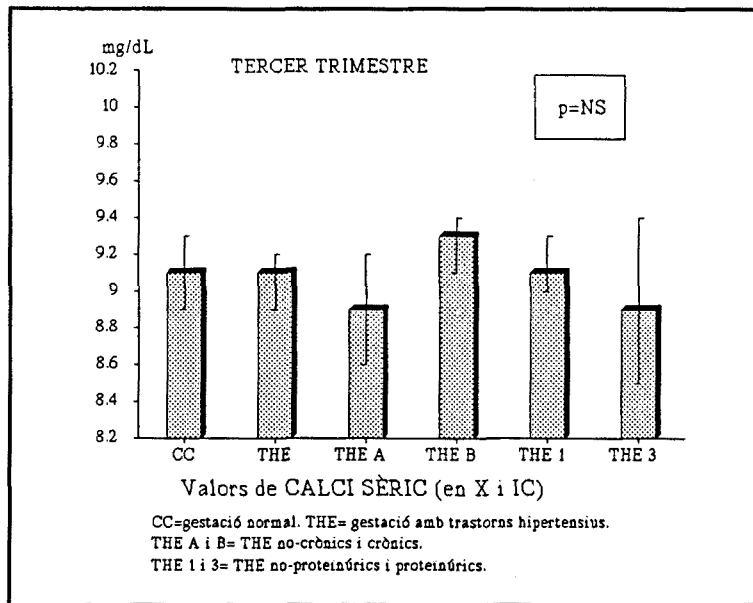


Figura 1.2.3.7 Calci sèric. Tercer trimestre.

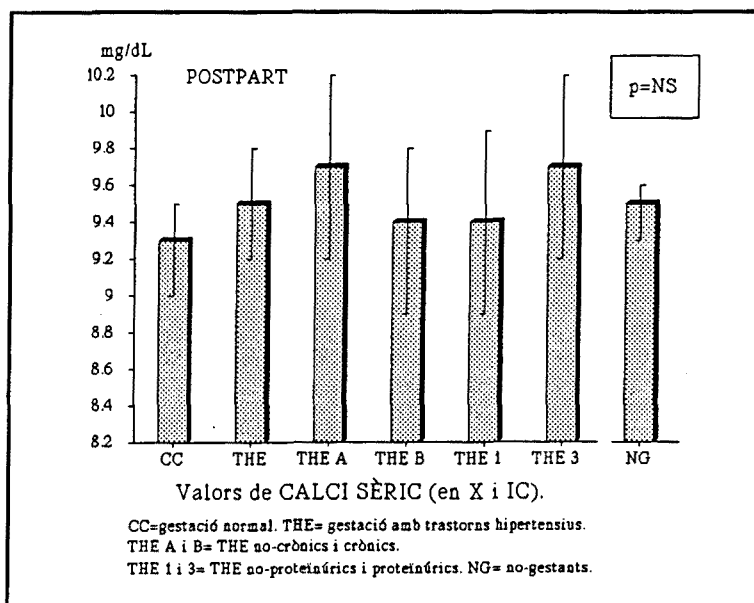


Figura 1.2.3.8 Calci sèric. Postpart.

CA

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= -0.15 p= 0.879	t= 1.23 p= 0.230	t= -0.33 p= 0.746	t= -1.34 p= 0.187	t= -0.79 p= 0.442	CC
					t= 0.95 p= 0.355	THE 1
THE A		t= 1.27 p= 0.228		t= -2.19 p= 0.038		THE A
THE 1	t= -1.15 p= 0.272					
CC	t= -2.08 p= 0.054	t= -0.55 p= 0.587	t= -0.61 p= 0.550	t= -2.13 p= 0.049	t= 0.85 p= 0.404	
NG	t= -1.34 p= 0.198	t= 0.41 p= 0.693	t= 0.33 p= 0.751	t= -1.23 p= 0.255	t= -0.55 p= 0.588	t= -1.38 p= 0.183
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.8 Anàlisi estadística calci sèric. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
CA3											
Mean	91	87	92	93	91	.	91	89	93	92	89
Standard Deviation	4	8	2	3	4	.	5	6	3	3	7
Standard Error of Mean	1	3	1	1	1	.	1	2	1	1	2
Median	92	85	93	93	91	.	92	89	93	92	88
Minimum	84	77	89	89	82	.	77	77	89	84	77
Maximum	95	106	96	98	99	.	106	106	98	96	106
Percentile for 5.00	84	77	89	89	85	.	83	77	89	85	77
Percentile for 25.00	87	84	90	92	89	.	88	85	90	90	85
Percentile for 75.00	94	88	94	94	93	.	94	93	94	94	93
Percentile for 95.00	95	106	96	98	98	.	98	106	98	96	106
Valid N	11	8	10	5	25		33	18	15	20	13

POSTPART

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
CAP											
Mean	96	98	93	96	93	95	95	97	94	93	97
Standard Deviation	6	6	5	5	4	3	5	6	5	5	5
Standard Error of Mean	4	3	2	4	1	1	1	2	2	2	2
Median	96	98	92	96	91	95	93	96	92	92	98
Minimum	92	92	88	92	87	88	88	92	88	88	92
Maximum	100	106	99	99	100	98	106	106	99	99	106
Percentile for 5.00	92	92	88	92	87	88	88	92	88	88	92
Percentile for 25.00	92	93	88	92	90	94	92	92	88	88	92
Percentile for 75.00	100	99	98	99	95	96	99	99	99	98	99
Percentile for 95.00	100	106	99	99	100	98	106	106	99	99	106
Valid N	2	5	5	2	11	11	13	6	7	6	7

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.9 Descripció variable calci sèric. Tercer trimestre i postpart.

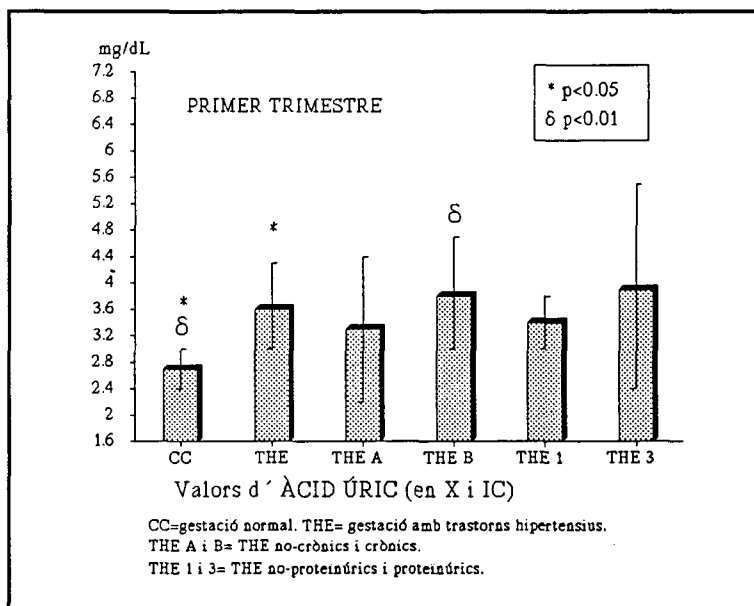


Figura 1.2.3.9 Àcid úric. Primer trimestre.

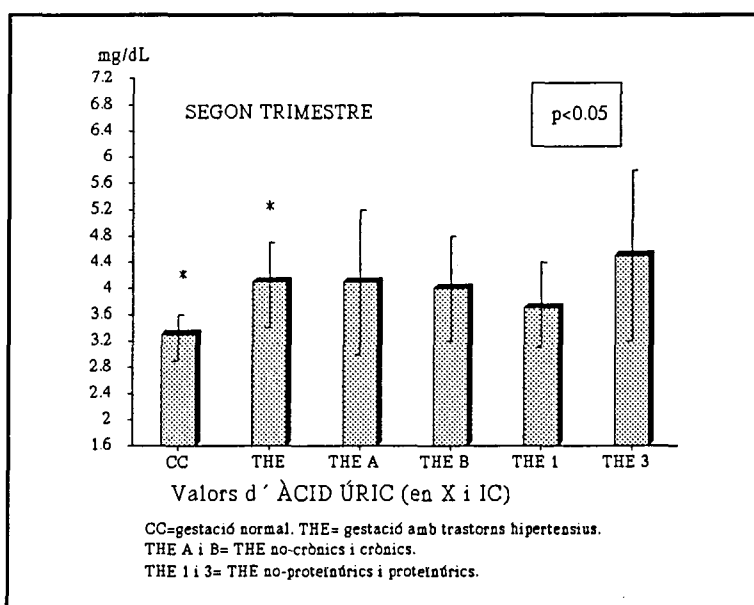


Figura 1.2.3.10 Àcid úric. Segon trimestre.

UR

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= 2.70 p= 0.011	t= -1.46 p= 0.152	t= -2.63 p= 0.012	t= -3.13 p= 0.003	t= -1.72 p= 0.116	CC
				t= -0.73 p= 0.480	THE 1
THE A	t= 0.22 p= 0.826		t= -0.90 p= 0.378		THE A
THE 1	t= -1.29 p= 0.208				
CC	t= -2.00 p= 0.067	t= -1.69 p= 0.106	t= -1.39 p= 0.173	t= -1.60 p= 0.131	t= 2.24 p= 0.031
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.10 Anàlisi estadística àcid úric. Primer i segon trimestre.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
URI											
Mean	31	35	36	42	27	.	37	33	38	35	39
Standard Deviation	9	20	5	24	9	.	15	15	16	7	22
Standard Error of Mean	4	10	2	10	2	.	3	5	4	2	7
Median	28	27	35	36	27	.	32	27	35	35	28
Minimum	19	23	31	23	12	.	19	19	23	19	23
Maximum	43	65	46	89	45	.	89	65	89	46	89
Percentile for 5.00	19	23	31	23	14	.	23	19	23	19	23
Percentile for 25.00	27	25	31	26	20	.	27	25	31	31	26
Percentile for 75.00	37	46	38	44	33	.	42	40	42	38	44
Percentile for 95.00	43	65	46	89	41	.	65	65	89	46	89
Valid N	5	4	9	6	29		23	8	15	13	10

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
UR2											
Mean	36	47	38	43	33	.	41	42	40	38	45
Standard Deviation	11	24	14	19	8	.	17	19	15	13	21
Standard Error of Mean	4	10	4	8	2	.	3	5	4	3	6
Median	34	55	36	39	33	.	37	38	37	35	42
Minimum	20	10	20	25	12	.	10	10	20	20	10
Maximum	57	70	64	79	49	.	79	70	79	64	79
Percentile for 5.00	20	10	20	25	21	.	20	10	20	20	10
Percentile for 25.00	33	30	27	32	29	.	31	32	29	29	31
Percentile for 75.00	41	65	50	45	38	.	52	61	48	46	65
Percentile for 95.00	57	70	64	79	47	.	70	70	79	64	79
Valid N	7	6	10	6	24		28	12	16	16	12

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegeida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.11 Descripció variable àcid úric. Primer i segon trimestres.

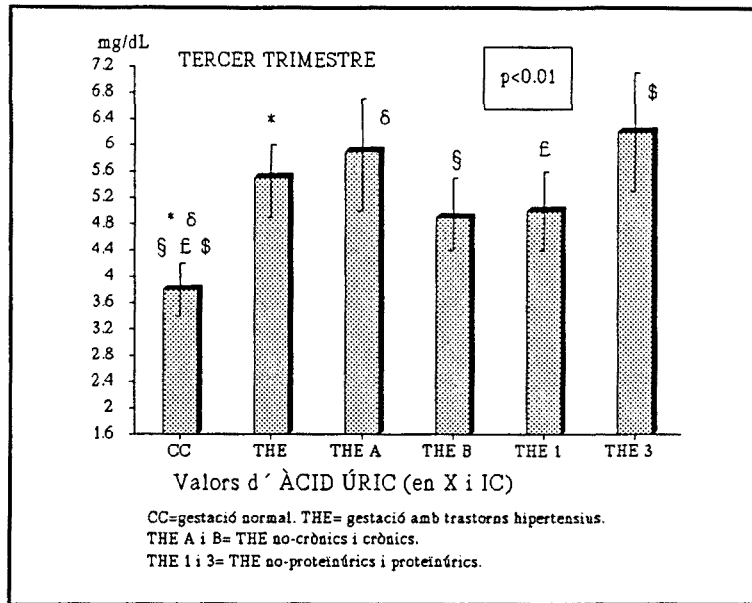


Figura 1.2.3.11 Àcid úric. Tercer trimestre.

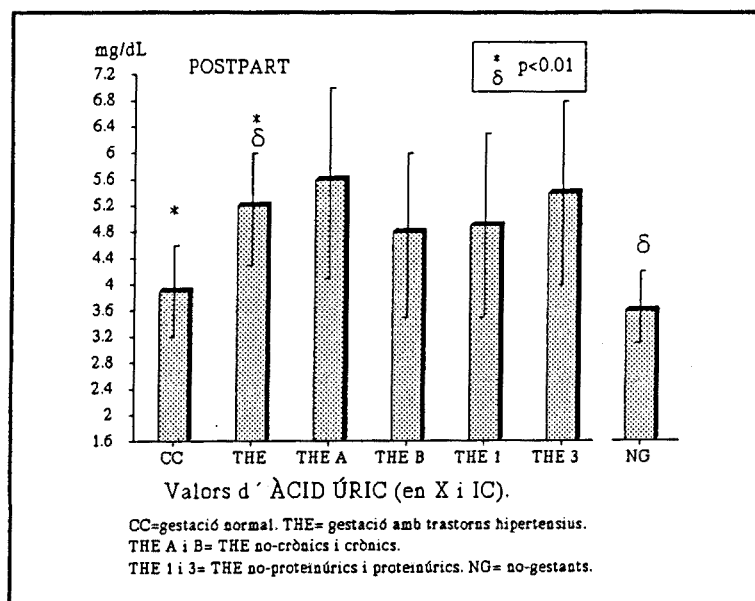


Figura 1.2.3.12 Àcid úric. Postpart.

UR

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= 5.17 p= 0.000	t=-5.13 p= 0.000	t= 3.63 p= 0.001	t= -3.64 p= 0.001	t= -5.99 p= 0.000	CC
					t= 0. p=	THE 1
THE A		t= 0.99 p= 0.341		t= 0. p=		THE A
THE 1	t= -0.62 p= 0.549					
CC	t= -2.45 p= 0.026	t= -1.49 p= 0.155	t= -1.65 p= 0.119	t= -2.62 p= 0.019	t= 3.62 p= 0.001	
NG	t= -2.87 p= 0.020	t= 2.27 p= 0.37	t= -2.09 p= 0.068	t= -2.99 p= 0.017	t= -3.32 p= 0.003	t= 0.70 p= 0.492
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.12 Anàlisi estadística àcid úric. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
UR3											
Mean	53	66	47	55	38	.	55	59	49	50	62
Standard Deviation	15	18	10	7	9	.	15	17	10	13	15
Standard Error of Mean	4	6	3	3	2	.	3	4	3	3	4
Median	53	61	44	53	36	.	54	60	51	50	60
Minimum	20	37	31	47	19	.	20	20	31	20	37
Maximum	74	89	66	64	53	.	89	89	66	74	89
Percentile for 5.00	20	37	31	47	21	.	31	20	31	26	37
Percentile for 25.00	46	58	41	52	32	.	45	49	42	43	53
Percentile for 75.00	64	83	54	60	45	.	61	71	56	59	64
Percentile for 95.00	74	89	66	64	51	.	89	89	66	73	89
Valid N	11	8	10	5	25		33	18	15	20	13

POSTPART

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
URP											
Mean	53	57	48	48	39	36	52	58	48	51	54
Standard Deviation	16	18	16	6	11	8	15	16	14	16	15
Standard Error of Mean	12	8	7	5	3	2	4	7	5	7	6
Median	53	47	54	48	39	37	52	56	52	55	47
Minimum	41	43	25	43	23	24	25	43	25	25	43
Maximum	64	84	67	52	66	47	84	84	67	67	84
Percentile for 5.00	41	43	25	43	23	24	25	43	25	25	43
Percentile for 25.00	41	45	38	43	32	28	43	45	38	38	43
Percentile for 75.00	64	65	55	52	42	43	64	65	55	64	65
Percentile for 95.00	64	84	67	52	66	47	84	84	67	67	84
Valid N	2	5	5	2	11	11	13	6	7	6	7

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.13 Descripció variable àcid úric. Tercer trimestre i postpart.

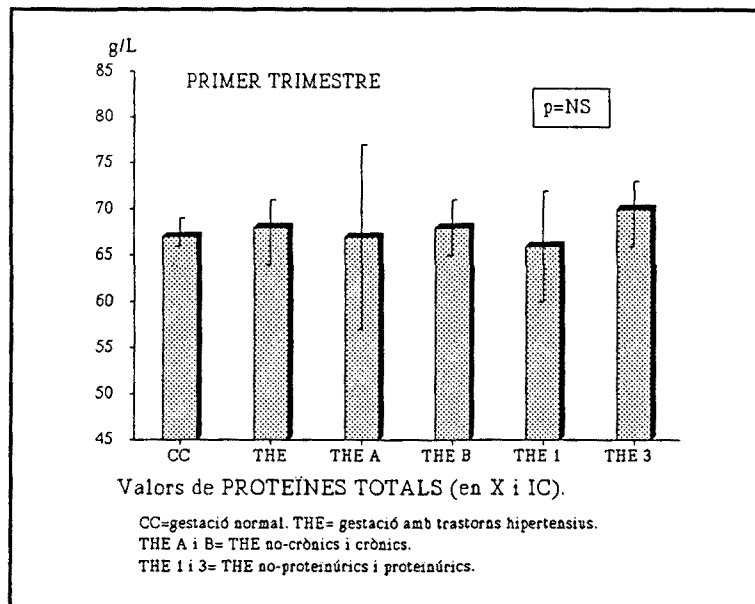


Figura 1.2.3.13 Proteïnes totals. Primer trimestre.

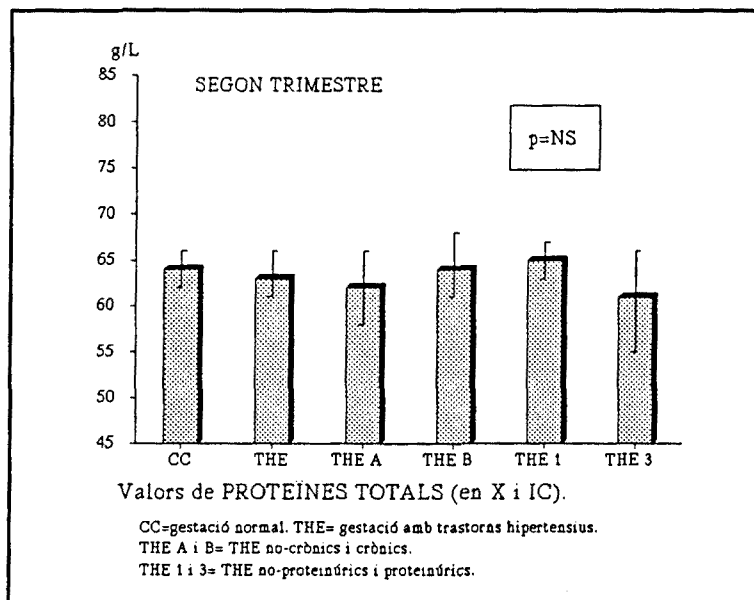


Figura 1.2.3.14 Proteïnes totals. Segon trimestre.

PR

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= 0.02 p= 0.982	t= 0.07 p= 0.946	t= 0.35 p= 0.734	t= -0.47 p= 0.643	t= -1.34 p= 0.190	CC
			██████████ ██████████	t= -0.26 p= 0.795	THE 1
THE A	██████████ ██████████	t= -1.16 p= 0.255		t= -0.26 p= 0.795	THE A
THE 1	t= 1.49 p= 0.159	██████████ ██████████			
CC	t= 1.29 p= 0.219	t= -0.10 p= 0.917	t= -0.44 p= 0.659	t= 1.46 p= 0.154	t= -0.59 p= 0.559
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.14 Anàlisi estadística proteïnes totals. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3	
PR1												
Mean	66	68	66	71	67	.	67	67	68	66	70	
Standard Deviation	18	4	5	6	4	.	9	14	5	11	5	
Standard Error of Mean	8	2	2	2	1	.	2	5	1	3	2	
Median	74	68	66	71	67	.	70	72	69	67	71	
Minimum	34	64	59	60	59	.	34	34	59	34	60	
Maximum	77	72	73	78	77	.	78	77	78	77	78	
Percentile for 5.00	34	64	59	60	62	.	59	34	59	34	60	
Percentile for 25.00	71	65	63	69	65	.	64	65	63	63	65	
Percentile for 75.00	75	72	71	74	69	.	73	75	72	73	72	
Percentile for 95.00	77	72	73	78	75	.	77	77	78	77	78	
Valid N	5	4	9	6	29		23	8	15	13	10	

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3	
PR2												
Mean	64	58	65	63	64	.	63	62	64	65	61	
Standard Deviation	2	9	5	8	4	.	6	7	6	4	9	
Standard Error of Mean	1	4	1	3	1	.	1	2	1	1	2	
Median	65	57	65	65	65	.	65	65	65	65	63	
Minimum	61	48	58	48	54	.	48	48	48	58	48	
Maximum	68	71	74	72	70	.	74	71	74	74	72	
Percentile for 5.00	61	48	58	48	58	.	48	48	48	58	48	
Percentile for 25.00	62	52	63	63	62	.	61	57	63	63	53	
Percentile for 75.00	66	66	66	68	68	.	66	66	67	66	67	
Percentile for 95.00	68	71	74	72	69	.	72	71	74	74	72	
Valid N	7	6	10	6	24		28	12	16	16	12	

m

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.15 Descripció variables proteïnes totals. Primer i segon trimestres.

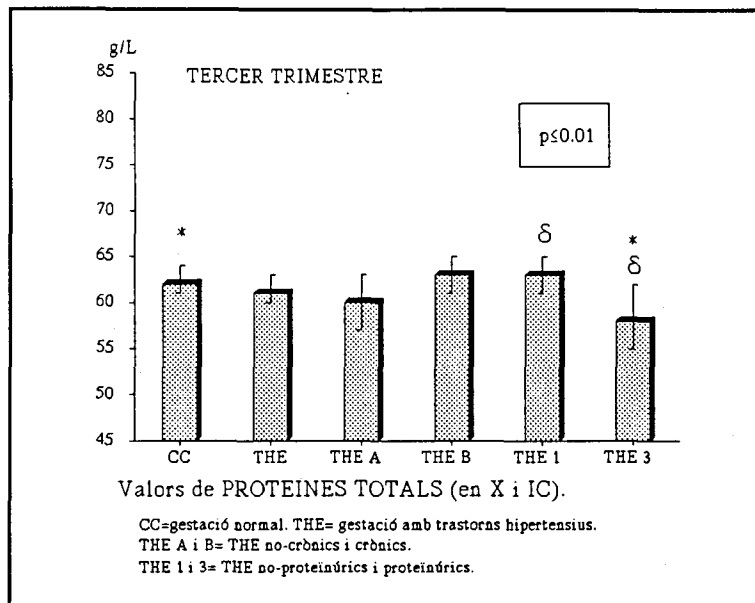


Figura 1.2.3.15 Proteïnes totals. Tercer trimestre.

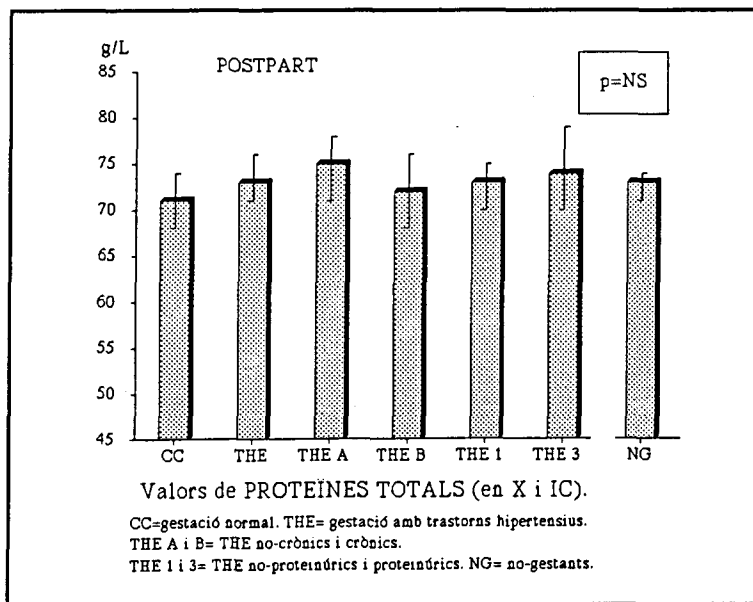


Figura 1.2.3.16 Proteïnes totals. Postpart.

PR

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= -0.25 p= 0.804	t= 1.31 p= 0.201	t= -0.80 p= 0.425	t= -0.59 p= 0.560	t= 2.70 p= 0.010	CC
					t= 2.79 p= 0.009	THE 1
THE A		t= 1.06 p= 0.312		t= -1.53 p= 0.137		THE A
THE 1	t= -0.78 p= 0.453					
CC	t= -1.51 p= 0.151	t= -0.67 p= 0.514	t= -0.90 p= 0.381	t= -1.85 p= 0.083	t= 0.82 p= 0.420	
NG	t= -0.95 p= 0.357	t= 0.15 p= 0.881	t= -0.02 p= 0.985	t= -1.29 p= 0.223	t= -0.64 p= 0.526	t= -1.07 p= 0.295
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.16 Anàlisi estadística proteïnes totals. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
PR3											
Mean	63	57	64	61	62	.	62	61	63	64	59
Standard Deviation	6	5	4	3	3	.	5	6	4	4	5
Standard Error of Mean	2	2	1	2	1	.	1	1	1	1	1
Median	63	56	63	61	62	.	62	60	63	63	57
Minimum	54	49	60	57	57	.	49	49	57	57	49
Maximum	72	67	69	66	70	.	72	72	69	72	67
Percentile for 5.00	54	49	60	57	58	.	54	49	57	58	49
Percentile for 25.00	59	55	60	59	59	.	59	56	60	60	56
Percentile for 75.00	67	59	67	63	65	.	66	64	67	67	62
Percentile for 95.00	72	67	69	66	67	.	71	72	69	72	67
Valid N	11	8	10	5	25		33	18	15	20	13

POSTPART

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
PRP											
Mean	75	74	72	74	71	73	73	74	72	72	74
Standard Deviation	4	4	2	10	5	3	4	3	5	2	5
Standard Error of Mean	3	2	1	7	1	1	1	1	2	1	2
Median	75	75	72	74	70	73	73	74	72	72	75
Minimum	72	69	68	67	62	68	67	69	67	68	67
Maximum	78	79	73	81	78	77	81	79	81	73	81
Percentile for 5.00	72	69	68	67	62	68	67	69	67	68	67
Percentile for 25.00	72	73	72	67	69	70	72	72	68	72	69
Percentile for 75.00	78	76	73	81	74	74	75	76	73	73	79
Percentile for 95.00	78	79	73	81	78	77	81	79	81	73	81
Valid N	2	5	5	2	11	11	13	6	7	6	7

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.17 Descripció variable proteïnes totals. Tercer trimestre i postpart.

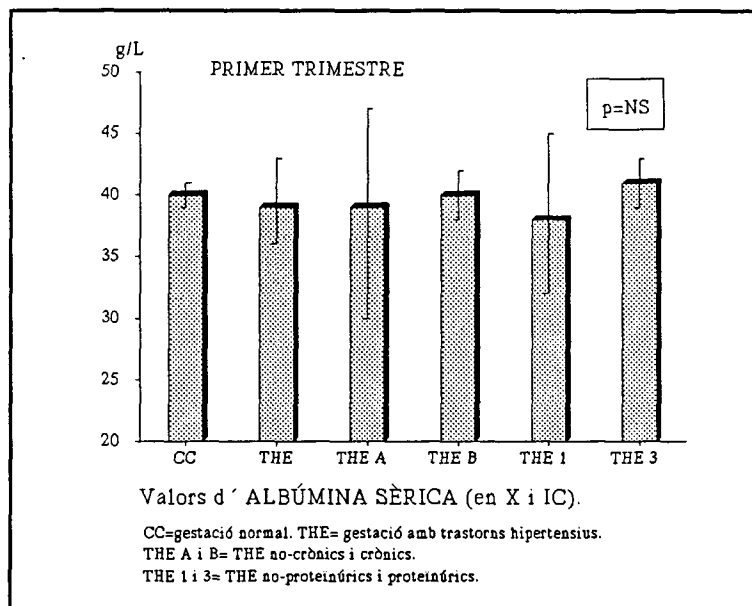


Figura 1.2.3.17 Albúmina sèrica. Primer trimestre.

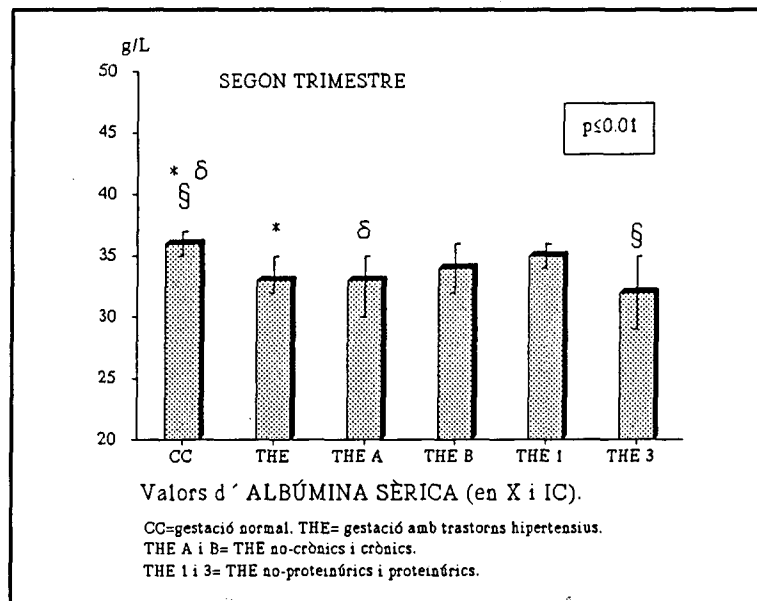


Figura 1.2.3.18 Albúmina sèrica. Segon trimestre.

AB

PRIMER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= -0.46 p= 0.652	t= 0.47 p= 0.654	t= 0.60 p= 0.563	t= 0.09 p= 0.931	t= -0.35 p= 0.731	CC
					t= -0.65 p= 0.525	THE 1
THE A		t= -1.05 p= 0.304		t= -0.47 p= 0.641		THE A
THE 1	t= 2.11 p= 0.052					
CC	t= 2.96 p= 0.011	t= 1.93 p= 0.061	t= 1.64 p= 0.109	t= 3.28 p= 0.002	t= -2.94 p= 0.005	
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.18 Anàlisi estadística albúmina sèrica. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
AB1											
Mean	38	40	39	41	40	.	39	38	40	38	41
Standard Deviation	15	3	3	2	3	.	8	12	3	10	3
Standard Error of Mean	7	1	1	1	1	.	2	4	1	3	1
Median	43	39	39	41	41	.	41	41	41	42	40
Minimum	11	38	35	39	33	.	11	11	35	11	38
Maximum	49	44	43	45	46	.	49	49	45	49	45
Percentile for 5.00	11	38	35	39	36	.	11	11	35	11	38
Percentile for 25.00	40	38	37	40	38	.	38	38	37	37	39
Percentile for 75.00	45	42	42	42	42	.	43	45	42	43	42
Percentile for 95.00	49	44	43	45	45	.	49	49	45	49	45
Valid N	5	4	6	5	29		19	8	11	10	9

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3
AB2											
Mean	35	30	35	33	36	.	33	33	34	35	32
Standard Deviation	2	4	2	5	2	.	4	4	4	2	5
Standard Error of Mean	1	1	1	2	0	.	1	1	1	1	1
Median	35	32	34	35	36	.	34	33	35	35	33
Minimum	31	25	32	23	29	.	23	25	23	31	23
Maximum	38	33	39	37	39	.	39	38	39	39	37
Percentile for 5.00	31	25	32	23	33	.	25	25	23	31	23
Percentile for 25.00	33	26	34	34	35	.	32	32	34	33	29
Percentile for 75.00	37	33	35	36	37	.	35	35	36	36	35
Percentile for 95.00	38	33	39	37	39	.	38	38	39	39	37
Valid N	7	6	9	6	24		27	12	15	15	12

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.19 Descripció variable albúmina sèrica.

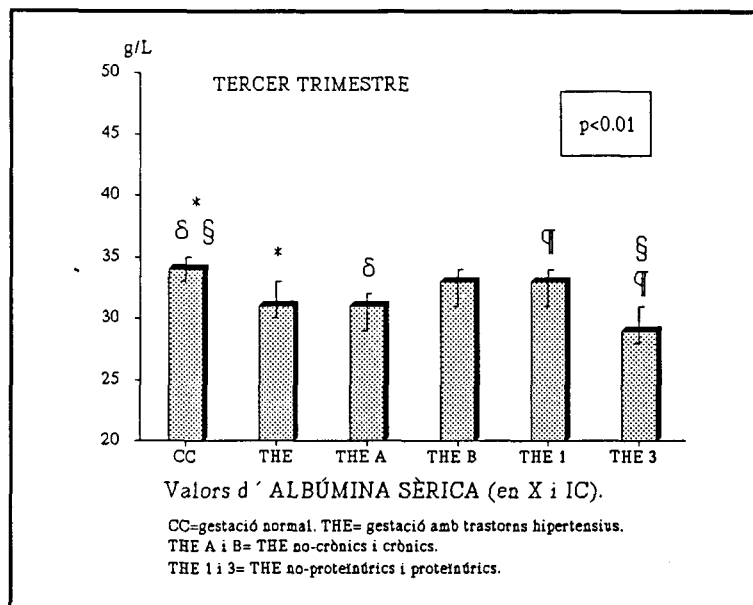


Figura 1.2.3.19 Albúmina sèrica. Tercer trimestre.

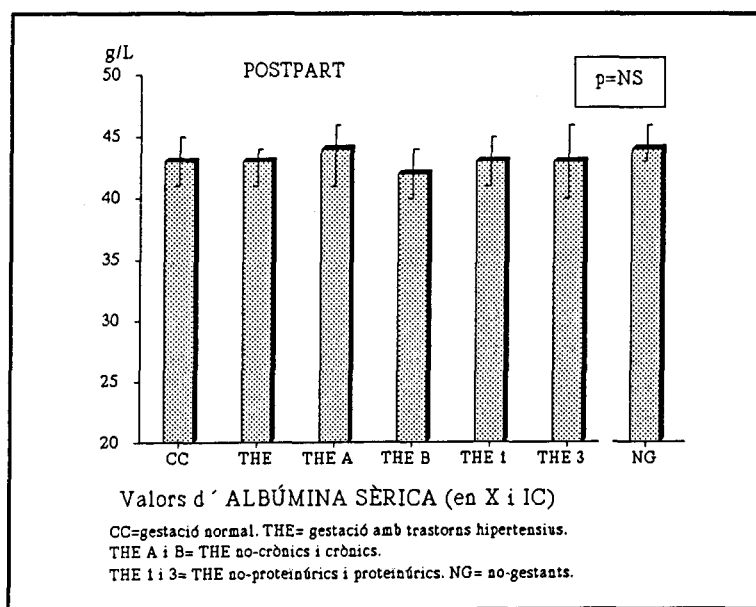


Figura 1.2.3.20 Albúmina sèrica. Postpart.

AB

TERCER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3		
t= -2.77 p= 0.008	t= 3.95 p= 0.000	t= 1.58 p= 0.122	t= 1.71 p= 0.095	t= 5.98 p= 0.000	CC	
				t= 3.37 p= 0.002	THE 1	
			t= -1.79 p= 0.084		THE A	
THE A		t= 1.15 p= 0.271				
THE 1	t= -0.18 p= 0.858					
CC	t= 0.04 p= 0.972	t= 0.82 p= 0.422	t= 0.27 p= 0.788	t= -0.48 p= 0.638	t= -1.05 p= 0.299	
NG	t= 1.00 p= 0.332	t= 1.99 p= 0.064	t= 1.45 p= 0.166	t= 0.53 p= 0.603	t= 1.44 p= 0.165	t= -1.21 p= 0.239
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.20 Anàlisi estadística albúmina sèrica. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3	
AB3												
Mean	32	28	34	31	34	.	32	31	33	33	29	
Standard Deviation	3	2	3	3	2	.	3	3	3	3	3	
Standard Error of Mean	1	1	1	1	0	.	1	1	1	1	1	
Median	32	29	34	32	34	.	32	30	33	34	29	
Minimum	27	25	27	26	31	.	25	25	26	27	25	
Maximum	37	31	37	33	39	.	37	37	37	37	33	
Percentile for 5.00	27	25	27	26	31	.	26	25	26	27	25	
Percentile for 25.00	30	27	32	32	32	.	29	28	32	32	27	
Percentile for 75.00	35	30	36	32	36	.	34	34	35	36	32	
Percentile for 95.00	37	31	37	33	37	.	37	37	37	37	33	
Valid N	11	8	9	5	24		32	18	14	19	13	

POSTPART

	RGRUP						HTA	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	HTA	A	B	1	3	
ABP												
Mean	44	44	42	41	43	44	43	44	42	42	43	
Standard Deviation	1	4	3	3	3	3	3	3	2	2	3	
Standard Error of Mean	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	
Median	44	41	43	41	42	44	43	42	43	43	41	
Minimum	43	41	38	39	38	39	38	41	38	38	39	
Maximum	44	49	45	43	47	48	49	49	45	45	49	
Percentile for 5.00	43	41	38	39	38	39	38	41	38	38	39	
Percentile for 25.00	43	41	42	39	41	43	41	41	39	42	41	
Percentile for 75.00	44	46	43	43	46	46	43	46	43	43	46	
Percentile for 95.00	44	49	45	43	47	48	49	49	45	45	49	
Valid N	2	5	5	2	11	11	13	6	7	6	7	

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 1.2.3.21 Descripció variable albúmina sèrica. Tercer trimestre i postpart.

1.2.3.2.- Discussió paràmetres bioquímics

En la gestació normal (CC) l'estudi dels paràmetres bioquímics mostra el següent: cal dir d'entrada que tots ells van resultar normalitzats en el postpart respecte al grup no-gestant (NG). El calci sèric (CA) decreix discretament durant la gestació, sense arribar a presentar diferències significatives en global, tal com refereix els treballs de disseny transversals de Kilby *et al.* ^[18] i Sowers *et al.* ^[8]. L'àcid úric (UR) està francament disminuït respecte als nivells postpart ja en el primer trimestre i augmenta progressivament durant la gestació. Les proteïnes totals (PR) i l'albumina sèrica (AB) tenen un comportament contrari, presentant ja en el primer trimestre xifres discretament inferiors al postpart i decreixent d'una manera significativa al llarg de tota la gestació. Tots els paràmetres estudiats concorden, en general, amb la literatura. Alguns treballs refereixen un decrement significatiu del calci en el decurs de la gestació: Kilby *et al.* ^[274] troba que la concentració total de calci a plasma cau durant la gestació fins un mínim a les 32 setmanes, essent significativa la diferència respecte a controls no-gestants. A les 6 setmanes postpart, els valors van tornar a la normalitat. En canvi, la concentració plasmàtica corregida per l'albumina no va créixer significativament durant la gestació. La concentració de calci citosòlic d'una cèl·lula depèn de les reserves intracel·lulars de calci, de la concentració de calci extracel·lular ionitzat i dels canals de calci de la membrana plasmàtica. Kilby *et al.* ^[274] troba una falta de correlació entre la $[Ca^{2+}]_i$ i la concentració sèrica de calci, suggerint que els nivells intracel·lulars no depenen d'una manera directa del flux transmembrana. El metabolisme del calci extracel·lular a la gestació ha estat estudiat per diversos grups. La majoria d'estudis refereixen una tendència a la disminució del calci sèric total a la gestació normal en paral·lel amb els nivells decreixents de l'albumina, mentre que els nivells de calci iònic sèric canvien mínimament o no canvien ^[287,288].

En les gestacions amb trastorns hipertensius (THE) el calci sèric (CA) presenta un comportament similar al grup CC, encara que el grup de preeclàmpsia THE A3 presenta una marcada disminució dels seus nivells en el tercer trimestre de manera similar al que descriu Kilby *et al.* [18]. Aquest autor refereix una disminució del calci sèric total en el tercer trimestre en el grup THE A3, però no en el grup THE A1 respecte a pacients gestants normotenses de tercer trimestre.

L'àcid úric (UR) és l'únic paràmetre que ha presentat diferències significatives entre el grup CC i el grup THE, degut principalment al grup THE B (amb HTA crònica) encara que el grup THE A també presenta una elevació dels seus nivells ja en el primer trimestre, sobretot el grup THE A3. L'UR, com ja és descrit des de l'any 1925 per la literatura [310], no solament parteix de nivells més elevats en el grup de gestants amb THE respecte a les normals, ja en el primer trimestre (sobretot a expenses dels grups d'hipertensió crònica THE B) sinó que l'augment en el decurs de la gestació és més marcat. Aquest augment s'aguditza en els grups no-crònics (THE A) i, concretament en el grup A3, l'augment més marcat es dona més precoçment en el segon trimestre. De fet, aquests perfils concorden bastant fidelment amb el curs clínic de cada un del tipus de THE. Frenkel *et al.* [311] en un estudi comparatiu de tercer trimestre entre gestants normotenses, gestants THE B1 i gestants THE A3 refereix, com en el nostre estudi, un increment del UR en el grup THE A3. Diversos autors han demostrat una correlació positiva entre els nivells d'UR i la severitat de la preeclàmpsia, i el resultat perinatal [312-315]. Redman *et al.* [314] conclouen en el seu estudi que l'UR és millor indicador pronòstic del resultat fetal que la tensió arterial. Altres autors no confirmen aquests resultats [316]. Els resultats d'alguns estudis [317-319], però no d'altres [248] a gestants inicialment normotenses, suggereixen que l'UR pot començar a elevar-se abans de l'aparició de la hipertensió i la proteïnúria. Aquests estudis inclouen, però, gestants múltiples i tenen algun defecte d'avaluació dels resultats, de manera que en conclusió, com altres signes de preeclàmpsia, la hiperuricèmia és inespecífica. No hi ha evidència que el nivell d'àcid úric pugui ser utilitzat com test de *screening*

per la predicció de la preeclàmpsia, però ja que els nivells de l'àcid úric semblen reflectir la severitat del procés, l'àcid úric pot ser útil clínicament per monitoritzar el curs de la malaltia.

Els paràmetres proteïnes totals (**PR**) i albúmina sèrica (**AB**) presenten un perfil pràcticament superposable al del grup de gestans normals (**CC**) i en els mateixos nivells si considerem el conjunt de **THE**, però si s'estudia el perfil dels diferents grups, observem que els grups proteïnúrics **THE 3 (A3+B3)** presenten una davallada més marcada i precoç que la resta de grups. En el segon trimestre, el paràmetre albúmina **AB** presenta marcades diferències entre el grup **CC** i el grup **THE** a costa del grup **THE 3**, que presenta hipoalbuminèmia (d'acord amb la presentació de la clínica) mentre que en les proteïnes totals **PR** no es poden observar diferències significatives entre aquests grups. En el tercer trimestre podem observar les mateixes diferències però més marcades, havent a més una hipoproteïnèmia (decrement de les **PR**) únicament en el grup proteïnúric **THE 3**, d'acord també amb la màxima expressió clínica de la patologia ^[311]. Aquest fet també concorda amb la clínica, en la qual es presenta proteïnúria de vegades molt precoçment.

En conclusió, en la **gestació normal** els paràmetres bioquímics mostren una estabilitat en el calci sèric, variacions de l'àcid úric relacionades amb el flux plasmàtic renal i una disminució de les proteïnes totals i l'albúmina relacionades amb el volum plasmàtic. En la **gestació patològica**, els paràmetres bioquímics presenten una tendència a la disminució del calci, un augment de l'àcid úric relacionat amb l'afectació de la funció renal i una disminució de les proteïnes totals a expenses de l'albúmina per la pèrdua renal en els grups proteïnúrics.

2.- GESTACIÓ NORMAL. ESTUDI LONGITUDINAL

2.1.- TEST DE SENSIBILITAT A LA PGE₁ EN L'AGREGACIÓ PLAQUETÀRIA INDUÏDA PER L'ÀCID ARAQUIDÒNIC

2.1.1.- RESULTATS TEST DE SENSIBILITAT A LA PGE₁

Per la descripció dels resultats s'ha classificat les pacients segons el seu resultat obtingut en el Test de sensibilitat a la PGE₁. Les pacients han estat classificades com *responedores* quan la dosi de PGE₁ inhibidora utilitzada és com a màxim de 10ng (o 40 ng/mL) i *no-responedores* quan la dosi de PGE₁ inhibidora és superior a 10 ng (o 40 ng/mL). El criteri utilitzat per aquesta classificació és un tant arbitrari, però s'ha considerat que en el grup NG (no-gestants) aquest criteri divideix la població en un majoria de pacients responedores (70 %) contra una minoria de *no-responedores* (30 %).

Dosi PGE ₁ inhibidora	≤ 10 ng —	RESPONEDORES (SI)	Sensibilitat a la PGE ₁
	> 10 ng —	NO-RESPONEDORES (NO)	

Com es pot veure en la Figura 2.1 corresponent a la gestació normal, l'estudi longitudinal mostra que en el primer trimestre la proporció de pacients classificades com a responedores (SI) està discretament disminuïda respecte al

grup no-gestant. En el decurs de la gestació normal, la població *responedora* predomina sobre la *no-responedora* en tots els trimestres, i tot i que s'incrementa al llarg de la gestació, essent màxima al tercer trimestre (77%), les diferències no són en cap cas estadísticament significatives (Taula 2.1.1). En el postpart, la proporció de pacients responedores i no-responedores és comparable a la població gestant. En la Taula 2.2.1 es descriu la variable PG.

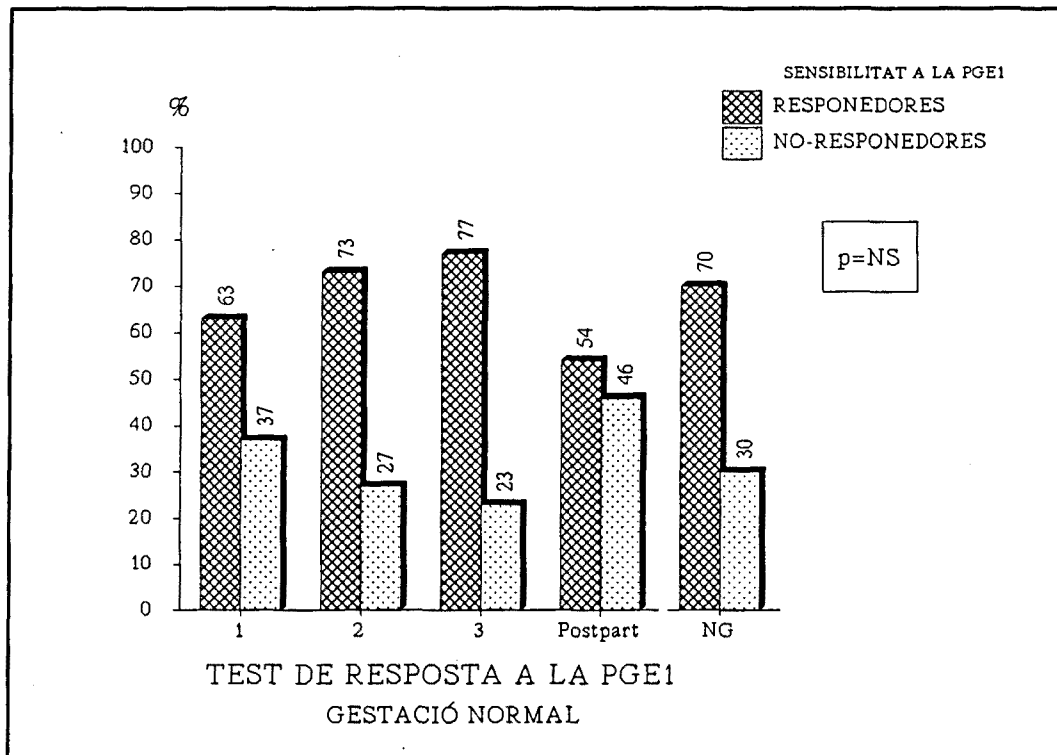


Figura 2.1 Test de sensibilitat a la PGE1. Gestació normal.

PROVA	GRUPS	VALOR	GR.LLIB.	p
χ^2	tots	$\chi^2= 3.799$	3	0.283
χ^2 :	PG1-PG2	$\chi^2= 0.693$	1	0.405
	PG1-PG3	$\chi^2= 1.269$	1	0.259
	PG1-PGP	$\chi^2= 0.464$	1	0.495
	PG2-PG3	$\chi^2= 0.088$	1	0.765
	PG2-PGP	$\chi^2= 2.147$	1	0.142
	PG3-PGP	$\chi^2= 3.037$	1	0.081
	PGP(CC-NG)	$\chi^2= 1.153$	1	0.282

Diferències significatives: **p<0.05** per la comparació conjunta de tots els trimestres i **p<0.01** per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

PG1, PG2, PG3 i PGP: dosi inhibidora de PGE1 al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament. CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 2.1.1 Anàlisi estadística Test de sensibilitat a la PGE1. Gestació normal.

GRUP CC	n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE1		Total fila
		SI	NO	
T R I M E S T R E S	PG1	19	11	30
		63.3	36.7	26.3
		24.7	29.7	
		16.7	9.6	
	PG2	22	8	30
		73.3	26.7	26.3
		28.6	21.6	
		19.3	7.0	
	PG3	23	7	30
		76.7	23.3	26.3
		29.9	18.9	
		20.2	6.1	
PGP	13	11	24	
	54.2	45.8	21.1	
	16.9	29.7		
	11.4	9.6		
Total	77	37	114	
Columna	67.5	32.5	100.0	

GRUP NG	n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE1		Total fila
		SI	NO	
PGP	14	6	20	
	70.0	30.0	100.0	
	100.0	100.0		
	70.0	30.0		
Total	14	6	20	
Columna				

Grup CC: gestació normal

Grup NG: controls no-gestants

Taula 2.1.2 Descripció de la variable PGE₁

2.1.2.- DISCUSSIÓ TEST DE SENSIBILITAT A LA PGE₁

Tal com s'ha explicat en la *Revisió bibliogràfica*, la PGE₁ és una prostaglandina que actua sobre el mateix receptor que la prostaciclina com a agonista dèbil estimulant l'adenilciclasa, augmentant la producció d'AMPc i, per tant, bloquejant l'agregació plaquetària. A més, és més estable que la prostaciclina, la qual cosa permet poder-hi treballar millor en el laboratori. *In vivo*, perquè la PGE₁ pugui actuar, és necessari que hi hagi un to de vasoconstricció. La PGE₁ té la mateixa afinitat que la PGI₂ per la unitat estimuladora de l'adenilciclasa, però té més afinitat per la subunitat inhibidora, de manera que el balanç total és que, després d'un pic màxim, baixa la producció total d'AMPc. La PGI₂, en canvi, aconsegueix l'*steady state* en el nivell màxim de producció. Però si s'augmenten les dosis de PGI₂ i es mantenen en el temps, s'activa la subunitat inhibidora de l'adenilciclasa i la producció d'AMPc decau fins als nivells de la PGE₁. Aquest fenomen es coneix com desensibilització ^[13].

L'AMPc és un segon missatger sintetitzat per l'adenilciclasa clau en els fenòmens de trombosi, ja que l'elevació dels nivells intraplaquetaris d'AMPc inhibeixen l'agregació plaquetària. En general, es refereix en la gestació una disminució de la sensibilitat plaquetària als efectes inhibidors de l'AMPc. Els primers treballs utilitzaven la prostaciclina com estimulador de l'adenilciclasa ^[11,141,142]. Aquests resultats poden explicar-se per dos mecanismes: a) les plaquetes de les dones gestants són menys sensibles a l'AMPc (encara que la quantitat d'AMPc sintetitzada sigui la mateixa) o b) la síntesi d'AMPc està disminuïda en la gestació respecte a la dona no-gestant (s'especula amb la possibilitat d'un canvi de conformació de l'enzim adenilciclasa). Els treballs publicats demostren en general, una reducció de l'efecte dels activadors de l'AMPc (dins dels quals es trobaria la PGE₁) sobre l'adenilciclasa en la gestació normal ^[143,144,138]. Per contra, Roberts *et al.* ^[157] no troba diferències en els nivells d'AMPc entre la població gestant normal i la no-gestant.

Amb una tècnica molt similar a la presentada en aquesta tesi, Horn *et al.*^[138] estudia la inhibició de l'agregació induïda per l'àcid araquidònic per diferents agents: iloprost, forskolina, PGD₂ i AHP179. Aquest autor conclou que es necessita més quantitat d'agent inhibidor per bloquejar l'agregació induïda per l'àcid araquidònic en les gestants normals comparades amb les no-gestants. En conclusió, l'autor refereix que l'acumulació *in vitro* de l'AMPc plaquetari en resposta a un ampli ventall d'estimuladors de l'adenilciclasa està reduïda en el tercer trimestre de la gestació. Això pot portar a que les plaquetes reaccionin menys a mecanismes reguladors fisiològics molt importants i contribueixin d'aquesta manera a l'activació *in vivo* en la gestació normal i probablement també en la gestació complicada amb THE. En la mateixa línia, Baker *et al.*^[269] en un estudi transversal de tercer trimestre, on incuba plasma pobre en plaquetes i una dosi fixe de prostaciclina i després estimula l'agregació amb àcid araquidònic, observa que en les gestants normals l'agregació està conservada en un 50 %, mentre que als controls no-gestants està inhibida. Uns resultats similars són presentats per Briel *et al.*^[141], que utilitza un anàleg de la prostaciclina i indueix l'agregació amb ADP, referint també una disminució de la sensibilitat a aquest anàleg al segon i tercer trimestres respecte als controls no-gestants.

Per altra banda, Horn *et al.*^[138] demostren, com altres autors, que les plaquetes de les dones gestants són més sensibles que les de les no-gestants a l'acció de l'àcid araquidònic^[7,11], però són els primers que descriuen que hi ha un augment de la resposta de secreció de grànuls. L'autor suggereix, a més, que el tromboxà A₂ pot influenciar (ell o els seus metabòlits) l'eficàcia dels manipuladors de l'AMPc per: 1. un efecte proagregador directe i 2. per la capacitat d'inhibir l'adenilciclasa^[138,271].

L'estudi longitudinal d'aquesta tesi mostra que en general (excepte al primer trimestre) la proporció de pacients que necessita de dosis baixes (*responedora*) de PGE₁ per inhibir l'agregació està discretament augmentada respecte al grup no-

gestant, arribant a un màxim al tercer trimestre (77%). Hi ha, per tant, un augment de la sensibilitat a un estimulador de l'adenilciclasa. Segons el nostre estudi, en la gestació normal, la població que necessita de dosis baixes de PGE₁ per inhibir l'agregació (*responedora*) predomina sobre la que necessita de dosis elevades (*no-responedora*) en tots els trimestres. Tot i que la població responedora s'incrementa discretament al llarg de la gestació, **no hi ha un increment significatiu de la sensibilitat a la PGE₁ en el decurs de la gestació normal, ni en comparació al grup no-gestant en cap dels trimestres.**

Fins ara, la majoria de treballs publicats que estudien la capacitat d'agregació plaquetària de les dones gestants, o la sensibilitat als agents hipoagregants (via augment de l'AMPc o altres) semblen demostrar que els mecanismes proagregadors estan augmentats en la gestació normal ^[269,138]. Els resultats exposats en aquesta tesi mostren, per contra, que la proporció de dones responedores a l'acció de la PGE₁ es manté igual (o fins i tot s'incrementa discretament) respecte a la població no-gestant, és a dir, que es manté o hi ha un discret augment de la sensibilitat a l'acció de la PGE₁ en la gestació normal. Aquests resultats serien concordants als presentats per Roberts *et al.* ^[157] que no troba diferències en l'AMPc entre dones gestants normals o controls no-gestants. Donat que la prostaciclina i la PGE₁ actuen sobre el mateix receptor, però amb una diferent afinitat per les subunitats estimuladora i inhibidora ^[13], aquests resultats, amb aparent contradicció amb els treballs referits, poden ser deguts a canvis en la gestació, de l'afinitat de la PGE₁ per la subunitat inhibidora de l'adenilciclasa. Si hi hagués una disminució d'aquesta afinitat per la subunitat inhibidora, hi hauriancrement relatiu en la producció d'AMPc induïda per la PGE₁ respecte a la població no-gestant. Aquest resultats posarien de manifest que **els mecanismes inhibidors de l'agregació estan també augmentats en la gestació normal, possiblement per contrarrestar la tendència proagregant** (que reflecteixen la majoria dels treballs a la literatura) i l'augment de la sensibilitat al tromboxà, mantenint així un equilibri que garanteixi el bon resultat de la gestació i evitant

un increment de fenòmens microtrombòtics intravasculars. Possiblement, aquests mateixos mecanismes són els que contribueixen junt amb altres factors a que, de manera precoç, hi hagi una disminució de les resistències perifèriques, vital per la correcta proliferació trofoblàstica i que pot ser demostrada clínicament per una disminució de la tensió arterial en el primer trimestre.

2.2.- CALCI INTRACEL·LULAR BASAL

2.2.1.- RESULTATS CALCI BASAL

En l'estudi del grup control (CC), la variable calci intracel·lular basal (CAB) no mostra diferències significatives en el decurs de la gestació, mantenint-se relativament estable (Figura 2.2). L'anàlisi estadística (Taula 2.2.1) mostra un decrement significatiu en el postpart ($p=0.000$) i el nivell CAB postpart és significativament més elevat que en el grup de no-gestants ($p= 0.006$). La Taula 2.2.2 ens descriu la variable CAB.

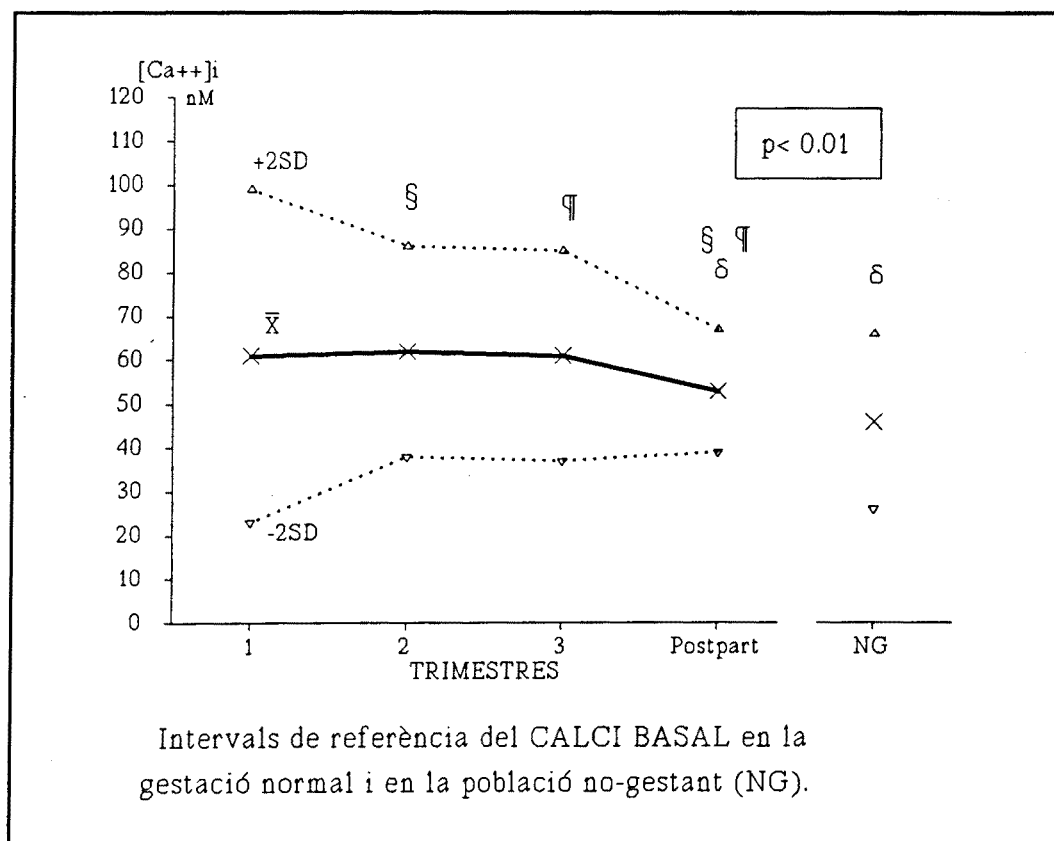


Figura 2.2 Calci intracel·lular basal. Gestació normal.

PROVA	GRUPS	VALOR	GR.LLIB.	p
MANOVA	tots	F= 11.49	3	0.000
t-test:				
	CAB1-CAB2	t= -0.47	29	0.640
	CAB1-CAB3	t= 0.80	29	0.936
	CAB1-CABP	t= 2.28	23	0.032
	CAB2-CAB3	t= 0.53	29	0.601
	CAB2-CABP	t= 5.04	23	0.000
	CAB3-CABP	t= 4.31	23	0.000
	CABP(CC-NG)	t= 2.87	42	0.006

Diferències significatives: **p<0.05** per la comparació conjunta de tots els trimestres i **p<0.01** per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

CAB1, CAB2, CAB3 i CABP: valors de CAB al primer i segon, tercer trimestres i postpart respectivament.
CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 2.2.1 Anàlisi estadística calci intracel.lular basal (CAB). Gestació normal.

	RGRUP	
	CC	NG
CAB1		
Mean	61	.
Standard Deviation	19	.
Standard Error of Mean	3	.
Median	56	.
Minimum	32	.
Maximum	96	.
Percentile for 5.00	34	.
Percentile for 25.00	48	.
Percentile for 75.00	73	.
Percentile for 95.00	91	.
Valid N	30	
CAB2		
Mean	62	.
Standard Deviation	12	.
Standard Error of Mean	2	.
Median	62	.
Minimum	37	.
Maximum	82	.
Percentile for 5.00	39	.
Percentile for 25.00	56	.
Percentile for 75.00	74	.
Percentile for 95.00	79	.
Valid N	30	
CAB3		
Mean	61	.
Standard Deviation	12	.
Standard Error of Mean	2	.
Median	61	.
Minimum	32	.
Maximum	77	.
Percentile for 5.00	41	.
Percentile for 25.00	55	.
Percentile for 75.00	72	.
Percentile for 95.00	76	.
Valid N	30	
CABP		
Mean	53	46
Standard Deviation	7	10
Standard Error of Mean	1	2
Median	51	44
Minimum	43	31
Maximum	65	66
Percentile for 5.00	44	33
Percentile for 25.00	48	39
Percentile for 75.00	58	50
Percentile for 95.00	64	65
Valid N	24	20

Grup CC: gestació normal

Grup NG: controls no-gestants

Taula 2.2.2 Descripció de la variable CAB

2.2.2.- DISCUSSIÓ CALCI BASAL

Els resultats presentats en la literatura respecte a les variacions en la concentració de calci intraplaquetari ($[Ca^{2+}]_i$) durant la gestació normal són contradictoris. Els primers treballs publicats demostren que, durant la gestació normal, els nivells de la $[Ca^{2+}]_i$ no estan augmentats respecte a controls no-gestants ^[19] o presenten petits increments ^[21]. Aquests dos estudis, però, van utilitzar el marcador quin-2 per la mesura del calci intracel·lular i com és sabut, el quin-2 és més quelant del calci que el fura-2 ^[152] i això podria explicar que no es detectessin diferències entre els dos grups. Van Overloop *et al.* ^[272], Sowers *et al.* ^[8] i Van der Post *et al.* ^[273], en estudis transversals de tercer trimestre utilitzant el marcador fura-2, confirmen posteriorment aquestes troballes. En canvi, Zemel *et al.* ^[20] en un estudi longitudinal de pacients gestants primigràvides, no troba increment en el decurs de la gestació en els nivells de la $[Ca^{2+}]_i$, encara que aquest estudi no refereix dades de no-gestants. Per altra banda, un estudi transversal al tercer trimestre demostra un augment de la $[Ca^{2+}]_i$ basal en les gestants respecte a les no-gestants i una tornada a la normalitat a les 6 setmanes postpart ^[18]. Un estudi longitudinal posterior dels mateixos autors confirma un increment significatiu en les $[Ca^{2+}]_i$ a les 28 setmanes de gestació, un increment màxim a les 36 setmanes i una tornada als nivells comparables a les no-gestants a les 6 setmanes postpart ^[274]. Aquests autors suggereixen que el nivell augmentat de calci basal indica que altres estímuls més petits i transitoris serien necessaris per induir a l'activació plaquetària com el *shape change*, l'agregació i l'exocitosi.

Els únics treballs en la literatura que presenten un disseny longitudinal comparable al presentat per nosaltres són els de Zemel *et al.* ^[20] i Kilby *et al.* ^[274]. L'estudi presentat en aquesta tesi no demostra diferències significatives en el calci intraplaquetari basal en el decurs de la gestació, d'acord amb els resultats de Zemel *et al.* ^[20] i en discrepància aparent del que refereixen Kilby *et al.* ^[274] en el seu estudi. Les $[Ca^{2+}]_i$ observades per nosaltres a la gestació són, d'acord amb aquest

darrer autor, més elevades que els nivells postpart o els de les controls no-gestants. En aquest punt, els resultats presentats discrepen dels presentats per Van Overloop *et al.* [272], Sowers *et al.* [8] i Van der Post *et al.* [273] que presenten treballs de disseny transversal i que no troben diferències entre no-gestants i gestants normotenses.

Les discrepàncies respecte a altres autors poden venir donades bàsicament per diferències en el mètode, però poden haver altres causes que tot seguit analitzem. Les setmanes de gestació en les quals van ser determinades les $[Ca^{2+}]_i$, són marcadament diferents en els estudis: Haller *et al.* [21] recull mostres de gestants entre 26 i 39 setmanes de gestació i utilitza quin-2 com a marcador i Van Overloop *et al.* [272] estudia gestants normals entre 25 i 33 setmanes. Cap dels dos estudis especifica si les pacients no-gestants prenen contraceptius orals. L'estudi de Kilby *et al.* [274], excel·lent en el seu disseny, refereix un increment significatiu en les pacients gestants respecte a les no-gestants a partir de les 28 setmanes endavant. A més, exclou del grup de no-gestants les pacients que prenen anticonceptius orals. Donat que les diferències entre les no-gestants i les gestants no són, en el millor dels casos, molt marcades, la determinació de la $[Ca^{2+}]_i$ per sota les 28 setmanes en els dos primers estudis pot haver emmascarat un increment en el tercer trimestre tardà. Barr *et al.* [19], que utilitza quin-2, no especifica si les pacients no-gestants estaven o no prenent contraceptius orals i les estudia en la fase lúcia. Aquestes dues condicions poden haver elevat discretament la $[Ca^{2+}]_i$ en les pacients no-gestants. Sowers *et al.* [8] estudia les gestants a les 37 setmanes, però la seva població és de raça negra. Van der Post *et al.* [273], per altra banda, escull pacients de 36 setmanes i no exclou les pacients que prenen anticonceptius en els controls no-gestants. Una possibilitat és que els anticonceptius poden augmentar l'activitat plaquetària. Encara que la literatura és contradictòria en aquest punt, Kunz *et al.* [275] refereix que els A.O. poden emmascarar possibles diferències entre no-gestants i gestants, ja que en pacients que prenen anticonceptius orals, s'ha demostrat canvis en la reactivitat plaquetària

(Sadurska *et al.* [276]). En resum, doncs, sembla que les discrepàncies entre els autors vénen donades en general per una supervaloració de les $[Ca^{2+}]_i$ en el grup de pacients no-gestants, de manera que diferències entre els dos grups poden quedar emmascarades. Per altra banda, les discrepàncies observades entre l'estudi de Kilby *et al.* [274], que refereix un augment de la $[Ca^{2+}]_i$ en el decurs de la gestació, i el nostre estudi o el de Zemel *et al.* [20], que no refereixen increment entre els trimestres de la gestació, és només una discrepància aparent. Observem després d'una anàlisi acurada d'aquest darrer treball, que l'autor no troba tampoc diferències significatives entre el primer o segon trimestres i el tercer, o entre el primer i el segon trimestres, de manera que aquest augment de la $[Ca^{2+}]_i$ marca una tendència, però les diferències entre trimestres no són significatives, d'acord amb el nostre estudi. Per altra banda, la diferència observada en el nostre estudi entre la $[Ca^{2+}]_i$ en el postpart (10 setmanes postpart) i la de les pacients no-gestants, pot ser deguda a que alguna de les nostres pacients ja havia iniciat la presa d'anticonceptius orals.

La $[Ca^{2+}]_i$ es pot augmentar per tres vies: 1) un increment en la bomba Na^+/Ca^{2+} , 2) per mobilització de les reserves intracel·lulars i 3) per inhibició del procés d'extrusió (bomba Ca^{2+} -ATPassa). La importància que té en la gestació cada un dels mecanismes que augmenten la $[Ca^{2+}]_i$ és encara desconeguda. Fora del context de la gestació, MacCarron *et al.* [277] refereix una disminució de l'activitat de la bomba Ca^{2+} -ATPassa en la hipertensió crònica. És també possible una acció conjunta de factors extracel·lulars que modifiquin el flux de calci a través dels canals, causant l'alliberació del calci acumulat en les reserves intracel·lulars i afectant el bombeig actiu de calci cap a l'exterior de la cèl·lula.

Segui quin sigui el mecanisme pel qual augmenta la $[Ca^{2+}]_i$, l'explicació d'aquest comportament vindria justificada perquè tal com hem referit nosaltres i el treball de Kilby *et al.* [274], en la gestació normal la disponibilitat de calci intraplaquetari estaria augmentada precoçment en el primer trimestre, segurament per una

modificació en els mecanismes de captació o extrusió de calci a nivell de membrana i sistema tubular dens. Aquest augment de les $[Ca^{2+}]_i$ predisposaria a una fàcil activació plaquetària (o el que és el mateix, el dintell de l'activació plaquetària estaria disminuït) en el cas que actuessin altres factors activadors de manera conjunta. En la gestació normal, l'equilibri entre aquesta predisposició i factors inhibidors de l'activació, mantindrien l'equilibri del sistema. Malgrat tot, quedaria explicada la major incidència de fenòmens tromboembòlics que es dona en la gestació i àmpliament referida en la literatura, bé quan hi hagués un fracàs dels mecanismes inhibidors o bé quan interferís algun mecanisme activador. Un cop acabada la gestació, i en un lapse de temps variable segons la pacient, els mecanismes de captació de calci intracel·lular tornarien a la normalitat, disminuint la $[Ca^{2+}]_i$ objectivada en els controls postpart i en les pacients no-gestants. El manteniment en algunes pacients d'uns nivells de calci discretament superiors a les no-gestants a les 12 setmanes postpart, es pot interpretar com una progressiva tornada a la normalitat de la cinètica dels mecanismes de control del calci intracel·lular o com una interferència farmacològica (anticonceptius orals). Cal pensar però, que aquest discret augment de la $[Ca^{2+}]_i$ objectivat no és funcionalment efectiu i no arriba al dintell de la preactivació.

2.3.- CALCI POSTESTIMULACIÓ AMB TROMBINA

2.3.1.- RESULTAT CALCI POSTTROMBINA

La variable calci intracel·lular postestimulació amb trombina (CAT) presenta un comportament similar al calci basal, decreixent en el tercer trimestre i en el postpart i normalitzant-se en el postpart respecte al grup no-gestant (Figura 2.3). Únicament són significatives les diferències entre el primer trimestre i el postpart ($p=0.002$) tal com es mostra a la Taula 2.3.1. En la Taula 2.3.2 observem la descripció de la variable CAT.

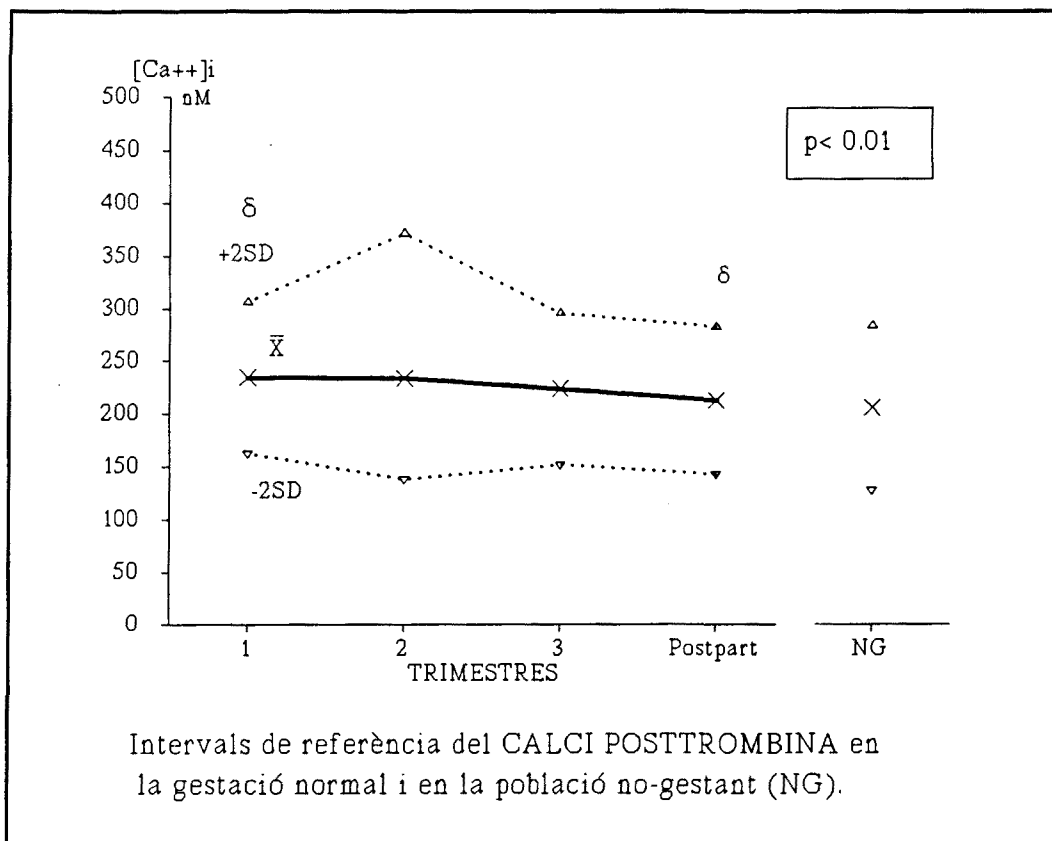


Figura 2.3 Calci intracel·lular posttrombina. Gestació normal.

PROVA	GRUPS	VALOR	GR.LLIB.	p
MANOVA	tots	F= 4.92	3	0.010
t-test:				
	CAT1-CAT2	t= 0.15	29	0.880
	CAT1-CAT3	t= 1.75	29	0.091
	CAT1-CATP	t= 3.54	23	0.002
	CAT2-CAT3	t= 1.40	29	0.171
	CAT2-CATP	t= 2.38	23	0.026
	CAT3-CATP	t= 1.26	23	0.221
	CATP(CC-NG)	t= 0.61	42	0.546

Diferències significatives: **p<0.05** per la comparació conjunta de tots els trimestres i **p<0.01** per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

CAT1, CAT2, CAT3 i CATP: valors de CAT al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament.
CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 2.3.1 Anàlisi estadística calci intracel.lular postestimulació amb trombina (CAT). Gestació normal.

	RGRUP	
	CC	NG
CAT1		
Mean	235	.
Standard Deviation	36	.
Standard Error of Mean	7	.
Median	236	.
Minimum	149	.
Maximum	307	.
Percentile for 5.00	175	.
Percentile for 25.00	218	.
Percentile for 75.00	261	.
Percentile for 95.00	298	.
Valid N	30	
CAT2		
Mean	234	.
Standard Deviation	48	.
Standard Error of Mean	9	.
Median	225	.
Minimum	138	.
Maximum	352	.
Percentile for 5.00	155	.
Percentile for 25.00	200	.
Percentile for 75.00	273	.
Percentile for 95.00	294	.
Valid N	30	
CAT3		
Mean	224	.
Standard Deviation	36	.
Standard Error of Mean	7	.
Median	227	.
Minimum	175	.
Maximum	320	.
Percentile for 5.00	180	.
Percentile for 25.00	191	.
Percentile for 75.00	247	.
Percentile for 95.00	282	.
Valid N	30	
CATP		
Mean	213	206
Standard Deviation	35	39
Standard Error of Mean	7	9
Median	208	206
Minimum	122	131
Maximum	300	295
Percentile for 5.00	182	147
Percentile for 25.00	195	178
Percentile for 75.00	227	227
Percentile for 95.00	279	275
Valid N	24	20

Grup CC: gestació normal

Grup NG: controls no-gestants

Taula 2.3.2 Descripció de la variable CAT

2.3.2.- DISCUSSIÓ CALCI POSTTROMBINA

A la literatura no hi ha molts treballs que estudiïn amb un disseny longitudinal la variació de la $[Ca^{2+}]_i$ en el decurs de la gestació normal. L'objectiu d'utilitzar un estimulador plaquetari com la trombina, és posar de manifest situacions larvades o de preactivació no detectables en condicions basals. La trombina és un potentíssim activador plaquetari que actua sobre un receptor de membrana específic i que indueix l'alliberació de l'ADP dels grànuls densos, a la síntesi de tromboxà i a l'exposició de la forma activa del receptor glicoproteic IIb-IIIa (receptor del fibrinogen). També augmenta els nivells de calci intracel·lular estimulant la fosfolipasa C que, hidrolitzant els poliinositolfosfats (Heagerty *et al.* [278]) genera l'inositol trifosfat (IP3) i el diacilglicerol. L'IP3 allibera el calci des de les reserves intracel·lulars i això fa que, amb la calmodulina s'activi la proteïnquinasa dependent de la calmodulina. El diacilglicerol, juntament amb l'increment del calci intracel·lular, activa la proteïnquinasa C [58]. L'activació d'aquestes quinases porta a la fosforilació de substrats específics necessaris per iniciar els fenòmens d'activació i agregació plaquetaris. De fet, les plaquetes responen als agonistes amb una elevació dels nivells de la $[Ca^{2+}]_i$ que estimula la fosforilació de la cadena lleugera de la miosina, amb els conseqüents *shape change* i agregació (Buhler *et al.* [279]).

En la gestació, un treball que utilitza quin-2 com a marcador i que estudia gestants d'entre 26 i 39 setmanes, no demostra diferències significatives respecte a controls no-gestants en la $[Ca^{2+}]_i$ després de l'estimulació amb trombina [21]. Sobre aquest treball, cal fer la consideració respecte al marcador utilitzat. Zemel *et al.* [20], que utilitza fura2 en un estudi longitudinal de gestants primigràvides, no troba diferències en els nivells de $[Ca^{2+}]_i$ postestimulació amb trombina en el segon i tercer trimestres respecte al primer. Aquest estudi no refereix nivells postpart ni de controls no-gestants. Per últim, Van der Post *et al.* [273] en un estudi

transversal amb gestants de tercer trimestre, tampoc troba diferències entre la $[Ca^{2+}]_i$ posttrombina de les gestants i les no-gestants.

En l'estudi presentat en aquesta tesi, la variable CAT (calci intracel·lular postestimulació amb trombina) presenta un comportament similar al del calci basal, amb nivells més o menys constants durant l'embaràs, però amb un discret decrement ja en el tercer trimestre que s'accentua en el postpart. En el postpart, la $[Ca^{2+}]_i$ és comparable a la del grup no-gestant. Els resultats presentats són similars a l'estudi de Zemel *et al.* [20] que també presenta una disminució en el tercer trimestre respecte al segon. Per altra banda, el decrement de la $[Ca^{2+}]_i$ en el tercer trimestre respecte al segon trimestre que observem en el nostre estudi, amb una aproximació cap als nivells presentats pel grup de no-gestants, podria explicar en part que els treballs de Haller *et al.* [21] i Van der Post *et al.* [273] no trobin diferències significatives entre gestants no patològiques de tercer trimestre i no-gestants. A més, en aquests dos estudis no estan excloses les pacients no-gestants que prenen anticonceptius orals, la qual cosa pot conduir a una supervaloració de les $[Ca^{2+}]_i$ en el grup de no-gestants. Diferències en el mètode i en el marcador utilitzat poden explicar la resta.

La disminució de la resposta a l'estimulació amb trombina en el tercer trimestre vindria explicada per un "esgotament" fisiològic de la capacitat màxima de resposta plaquetària en el tercer trimestre per depleció de les reserves de calci. En el tercer trimestre, la capacitat d'augmentar la $[Ca^{2+}]_i$ intraplaquetària de calci estaria disminuïda degut a que les reserves de calci ja estarien essent utilitzades per mantenir l'estat intens d'activació característic del tercer trimestre. Un nou estímul extern com la trombina no seria capaç d'incorporar més calci al citoplasma, d'unes reserves ja esgotades. Això explicaria, per una banda, que els quadres clínics de THE que debuten en el segon trimestre, quan la resposta plaquetària és potencialment màxima, són gairebé sempre més greus per súbits i per mala actuació de mecanismes compensadors que quan el debut de la malaltia

es produeix en el tercer trimestre, en el qual els mecanismes que contrarresten i controlen aquesta preactivació ja estan també activats. Per altra banda, aquesta activació més marcada, amb esgotament de les reserves de calci per utilització del mateix, prepararia l'organisme pel moment del part, on la resposta agregadora-coagulativa ha de ser òptima. En resum, **la plaqueta passaria d'un estat de preactivació en el segon trimestre a un estat d'activació amb esgotament de les reserves de calci en el tercer trimestre.** Com sempre en la natura, aquest canvi d'estat es donaria d'una manera progressiva, havent una majoria del *pool* plaquetari en un estat de preactivació en el segon trimestre, mentre que en el tercer, ja s'hauria iniciat l'activació acompanyada d'un esgotament de les reserves de calci en part de la població plaquetària, part de la qual circularia exhausta. El punt màxim d'aquesta activació es donaria en el peripart immediat, preparant l'organisme per la contenció de l'hemorràgia que segueix al deslliurament.

2.4.- CALCI POSTESTIMULACIÓ AMB VASOPRESSINA

2.4.1.- RESULTATS CALCI POSTVASOPRESSINA

La variable calci intracel·lular postestimulació amb vasopressina (CAV), pel contrari, presenta un pic màxim en el segon trimestre, normalitzant-se també en el postpart respecte al grup no-gestant (Figura 2.4). L'estudi estadístic que es mostra a la Taula 2.4.1, presenta un decrement significatiu entre el segon i el tercer trimestre, el segon i el postpart i el tercer i el postpart. La Taula 2.3.2 descriu la variable CAV.

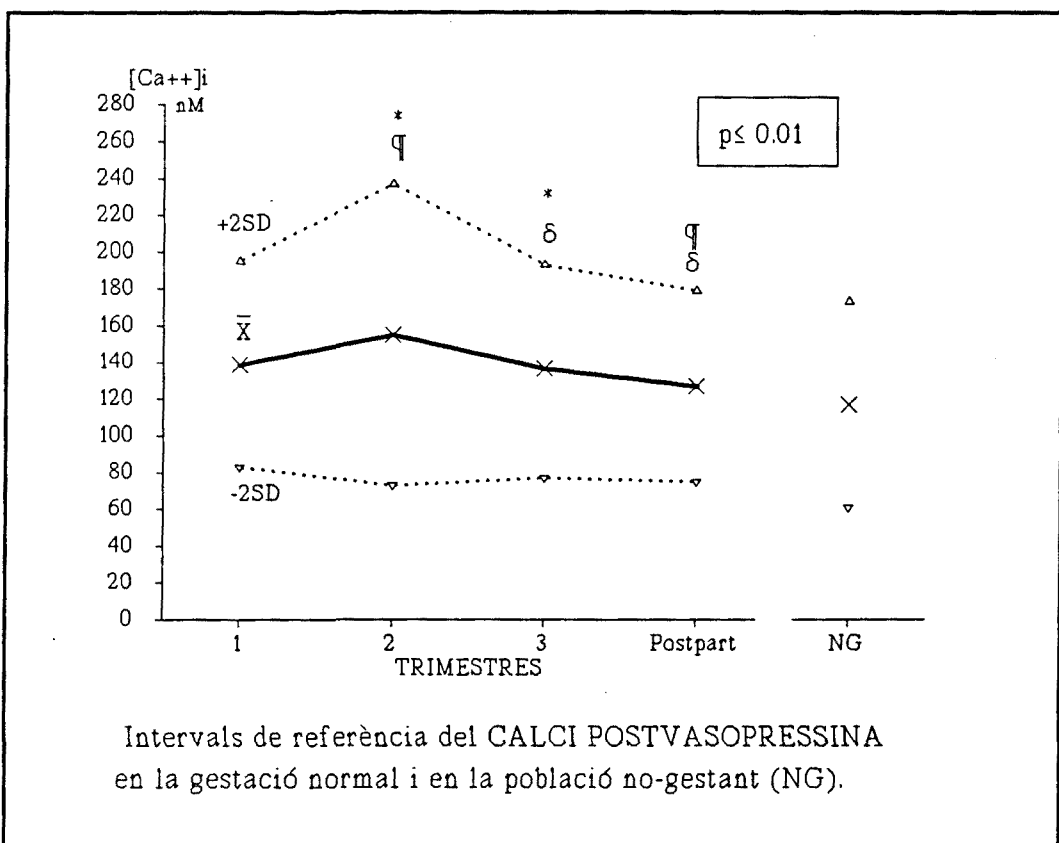


Figura 2.4 Calci intracel·lular postvasopressina. Gestació normal.

PROVA	GRUPS	VALOR	GR.LLIB.	p
MANOVA	tots	F= 4.68	3	0.020
t-test:				
	CAV1-CAV2	t= -2.15	19	0.045
	CAV1-CAV3	t= 1.22	19	0.238
	CAV1-CAVP	t= 2.42	15	0.029
	CAV2-CAV3	t= 3.44	29	0.002
	CAV2-CAVP	t= 4.81	23	0.000
	CAV3-CAVP	t= 2.68	23	0.010
	CAVP(CC-NG)	t= 1.21	42	0.233

Diferències significatives: **p<0.05** per la comparació conjunta de tots els trimestres i **p<0.01** per la comparació entre cada un dels trimestres, segons la correcció de Bonferroni.

CAV1, CAV2, CAV3 i CAVP: valors de CAV al primer, segon i tercer trimestres i postpart respectivament.
CC: gestants normals, NG: no-gestants

Taula 2.4.1 Anàlisi estadística calci intracel.lular postestimulació amb vasopressina. Gestació normal.

	RGRUP	
	CC	NG
CAV1		
Mean	139	.
Standard Deviation	28	.
Standard Error of Mean	6	.
Median	139	.
Minimum	84	.
Maximum	195	.
Percentile for 5.00	89	.
Percentile for 25.00	124	.
Percentile for 75.00	155	.
Percentile for 95.00	194	.
Valid N	20	
CAV2		
Mean	155	.
Standard Deviation	41	.
Standard Error of Mean	7	.
Median	153	.
Minimum	73	.
Maximum	225	.
Percentile for 5.00	100	.
Percentile for 25.00	123	.
Percentile for 75.00	182	.
Percentile for 95.00	225	.
Valid N	30	
CAV3		
Mean	137	.
Standard Deviation	29	.
Standard Error of Mean	5	.
Median	138	.
Minimum	79	.
Maximum	212	.
Percentile for 5.00	83	.
Percentile for 25.00	119	.
Percentile for 75.00	147	.
Percentile for 95.00	189	.
Valid N	30	
CAVP		
Mean	127	117
Standard Deviation	26	28
Standard Error of Mean	5	6
Median	125	121
Minimum	84	64
Maximum	189	177
Percentile for 5.00	97	69
Percentile for 25.00	109	94
Percentile for 75.00	139	136
Percentile for 95.00	185	164
Valid N	24	20

Grup CC: gestació normal
 Grup NG: controls no-gestants

Taula 2.4.2 Descripció de la variable CAV

2.4.2.- DISCUSSIÓ CALCI POSTVASOPRESSINA

En la mateixa línia de l'estimulació amb trombina, l'arginina-vasopressina (AVP) s'utilitza com a estimulador plaquetari, de menys potència que la trombina, per posar de manifest situacions larvades de preactivació. L'objectiu de la utilització de l'AVP és el d'induir increments intermitjos en els nivells de calci intracel·lular ^[280] que permetin detectar petites diferències entre trimestres, ja que la resposta a l'estimulació amb trombina és tant potent que podria actuar seguint la llei del tot o res, induïnt a una resposta màxima en tots els trimestres, i impeding que es puguin detectar diferències entre ells. La incubació de les plaquetes amb altes dosis d'AVP (0.01 a 10 μM) activa la fosfolipasa C (per un receptor V1 associat a la proteïna G) i per tant la producció de diacilglicerol i inositoltrifosfat ^[281-283]. L'IP3 mobilitza el calci de les reserves internes i el diacilglicerol activa la proteïnquinasa C. Aquest fet provoca el *shape change* i l'agregació plaquetària, amb formació de tromboxà A_2 . Dominiczak *et al.* ^[284] estudia els canvis de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ després de l'estimulació amb AVP amb medi extracel·lular íntegre i exempt de calci. En absència de calci extracel·lular, l'elevació de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ és menor, la qual cosa fa pensar que l'augment de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ amb l'agonista AVP depèn més de l'entrada de calci extracel·lular que del buidament de les reserves internes. És possible, però, que l'entrada de calci sigui important en refer les reserves internes que han estat descarregades per l'IP3 i mantenir així la resposta inicial.

De la mateixa manera que succeeix amb la trombina, la literatura sobre la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ postestimulació amb AVP en la gestació és escassa. Hi ha un estudi transversal ^[273] que no troba diferències entre els nivells al tercer trimestre de la gestació normal i un grup de no-gestants, mentre que Zemel *et al.* ^[20], en un estudi longitudinal de gestants primigràvides, refereix un decrement significatiu dels nivells de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ postvasopressina en el segon trimestre i en el tercer trimestre respecte al primer. En la correcció dels resultats d'aquest article en un escrit posterior ^[286], els autors no refereixen els nous valors obtinguts.

En el nostre estudi, la variable CAV (calci intracel·lular postestimulació amb AVP) presenta un pic màxim en el segon trimestre, un decrement en el tercer i es normalitza en el postpart respecte al grup no-gestant. Els resultats presentats discrepen amb l'únic treball longitudinal presentat ^[20] sobretot pel que fa al segon trimestre, però en canvi són coherents amb l'únic estudi transversal ^[273] que no refereix diferències en la $[Ca^{2+}]_i$ entre el grup de no-gestants i el de gestants normotenses de tercer trimestre, si considerem que la $[Ca^{2+}]_i$ en el grup no-gestant pot estar supervalorada. No podem explicar les discrepàncies amb el grup de Zemel.

Els resultats de la $[Ca^{2+}]_i$ postestimulació amb AVP ratifiquen la teoria proposada en la discussió de "Calci posttrombina. Gestació normal" pel que fa a que el segon trimestre seria un estat de preactivació on hi hauria una potencialitat de resposta més elevada, degut a la utilització d'unes reserves de calci íntegres. El tercer trimestre, caracteritzat per un estat d'activació, comportaria una reducció de la disponibilitat de calci i, per tant, la resposta a agents estimuladors com l'AVP estaria disminuïda. L'AVP, un estimulador de menys potència que la trombina, posaria de manifest de manera més clara aquestes diferències entre els tres trimestres. El primer trimestre presentaria una resistència a agents activadors de potència intermitja com l'AVP, per protegir l'estat de baixa resistència i hipoagregabilitat necessaris per una correcta placentació. El segon trimestre representaria un estat de preactivació, amb àmplia resposta als estímuls externs, i el tercer trimestre seria un estat d'activació amb plena utilització del calci de les reserves cel·lulars, amb poca capacitat de resposta als agents externs.

3.- GESTACIÓ PATOLÒGICA. ESTUDI TRANSVERSAL

3.1.- ESTUDI DE LA SENSIBILITAT A LA PGE_1 EN L'AGREGACIÓ PLAQUETÀRIA INDUÏDA PER L'ÀCID ARAQUIDÒNIC

3.1.1.- RESULTATS TEST DE SENSIBILITAT A LA PGE_1

En el grup d'hipertenses, cal recordar que els resultats del primer trimestre depenen bàsicament de les pacients del grup **THE B** (hipertenses cròniques) la majoria de les quals (86 %) han resultat ser *no-responedores*. Amb aquest estudi no es pot saber com es comporten les hipertenses del grup **THE A** (no cròniques) en el primer trimestre, però les dues pacients de les quals es disposen de resultats han resultat ser també *no-responedores*.

Per tant, podríem considerar que en el grup d'hipertenses predominen les pacients *no-responedores*, i que aquesta tendència sembla ser precoç i més marcada en el primer trimestre. En el segon trimestre es manté aquesta tendència i en el tercer sembla haver una aproximació als paràmetres del grup de gestants normals (CC) amb un decrement de les pacients que es comporten com a *no-responedores*, augmentant les responedores (39%), encara que molt per sota del que trobem en el grup CC (77%). En el postpart es normalitza la tendència i és comparable a la població no-gestant (NG).

A tenor dels resultats obtinguts, és possible pensar que les plaquetes de les pacients amb trastorns hipertensius de qualsevol tipus (THE) estan hiperactivades de manera precoç ja en el primer trimestre. Això explicaria aquesta disminució de la sensibilitat a l'acció de la PGE₁, amb un augment de la població *no-responedora*, que es detecta ja en el primer trimestre. Al segon trimestre es mantindria aquesta hiperactivació i al tercer hi hauria una claudicació dels sistemes que dirigeixen aquesta hiperactivació, apareixent conseqüentment un augment marcat de pacients catalogables com *responedores* que en realitat serien pacients en les quals les plaquetes haurien exhaurit els seus mecanismes i metabòlits d'activació (estarien "exhaustes").

En la comparació entre els grups CC i THE, observem que **en tots els trimestres hi ha diferències significatives entre la proporció de pacients que es comporten com a *responedores* i les *no-responedores***, sempre en el sentit que en el grup THE hi ha una **major proporció de *no-responedores***. En el postpart, aquesta proporció es normalitza en ambdós grups, desapareixent les diferències i essent comparable al grup NG, on el 70 % de les pacients són *responedores* i el 30 % són *no-responedores*.

Intentant definir a costa de quin grup o grups hi ha aquesta augment de pacients *no-responedores*, es presenten els resultats de l'estudi comparatiu per grups. Quan comparem els grups de THE per separat: THE A comparat amb THE B (no-cròniques vs. cròniques) i THE 1 comparat amb THE 3 (no-proteinúriques vs. proteinúriques) no observem diferències significatives, havent una proporció similar de *no-responedores* en tots els grups.

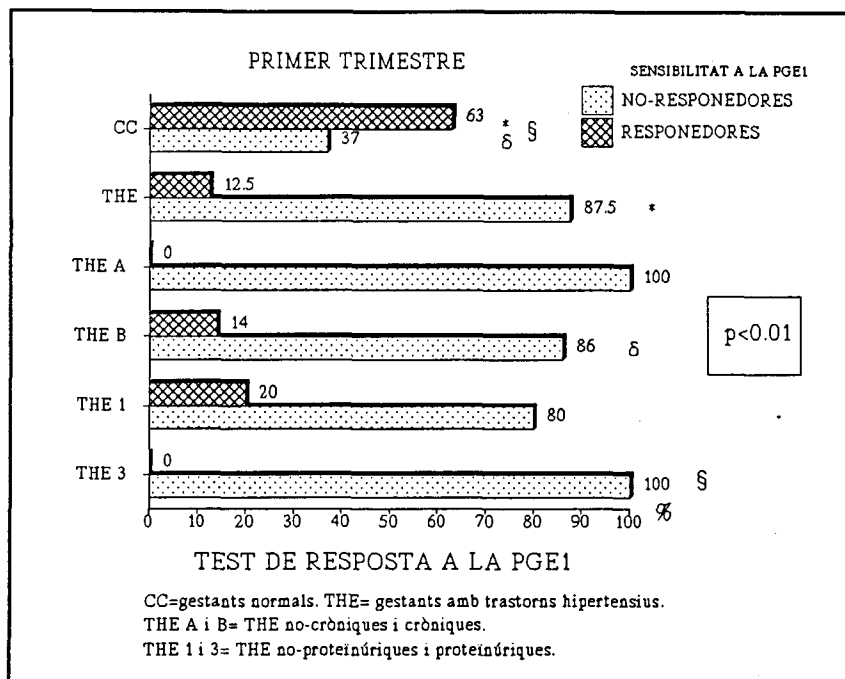


Figura 3.1.1 Test de sensibilitat a la PGE1. Primer trimestre.

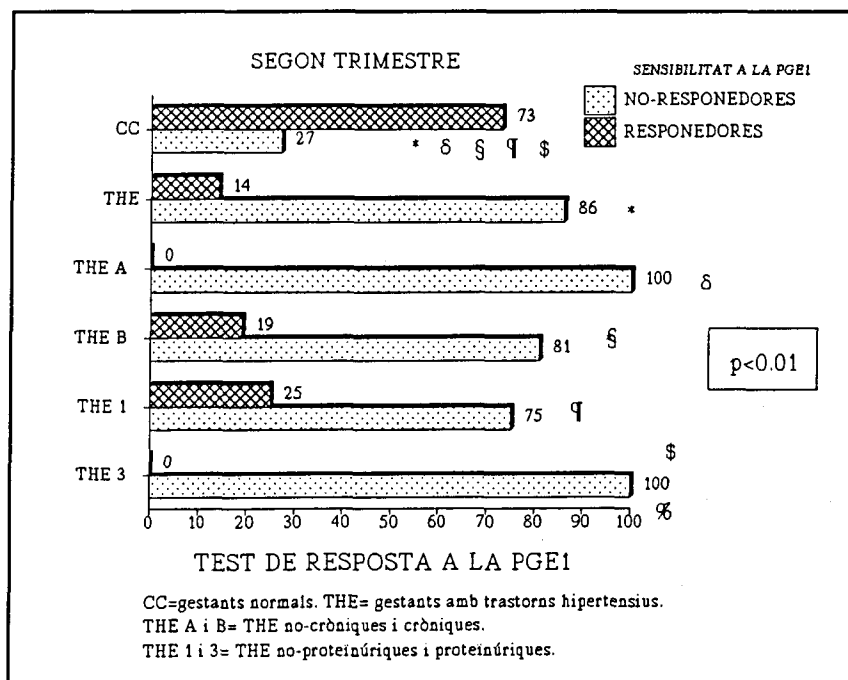


Figura 3.1.2 Test de sensibilitat a la PGE1. Segon trimestre.

PG

PRIMER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	$\chi^2 = 10.87$ p= 0.000	$\chi^2 = 3.11$ p= 0.077	$\chi^2 = 5.64$ p= 0.017	$\chi^2 = 9.20$ p= 0.002	$\chi^2 = 8.04$ p= 0.004	CC
					$\chi^2 = 1.37$ p= 0.241	THE 1
THE A		$\chi^2 = 1.09$ p= 0.295		$\chi^2 = 0.32$ p= 0.267		THE A
THE 1	$\chi^2 = 2.625$ p= 0.105					
CC	$\chi^2 = 15.14$ p= 0.000	$\chi^2 = 12.53$ p= 0.000	$\chi^2 = 8.31$ p= 0.003	$\chi^2 = 9.87$ p= 0.001	$\chi^2 = 17.23$ p= 0.574	
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs.
TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.1.1 Anàlisi estadística Test de sensibilitat a la PGE1. Primer i segon trimestre.

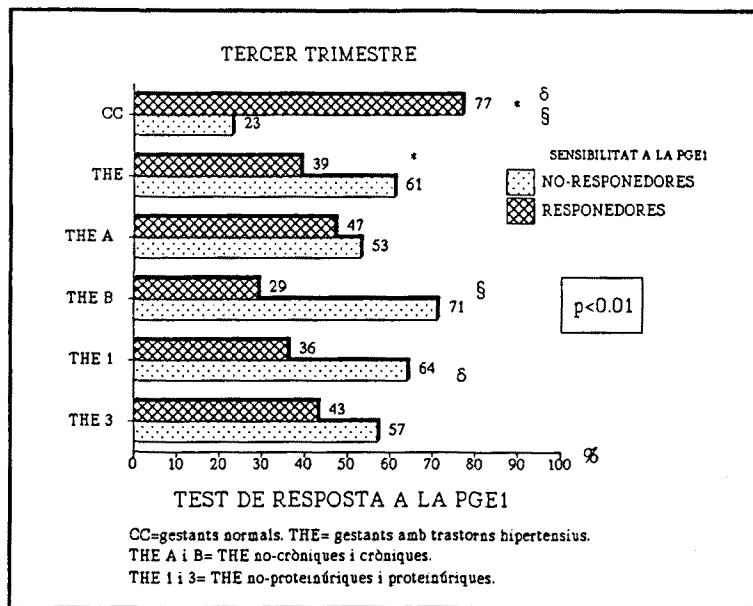


Figura 3.1.3 Test de sensibilitat a la PGE1. Tercer trimestre.

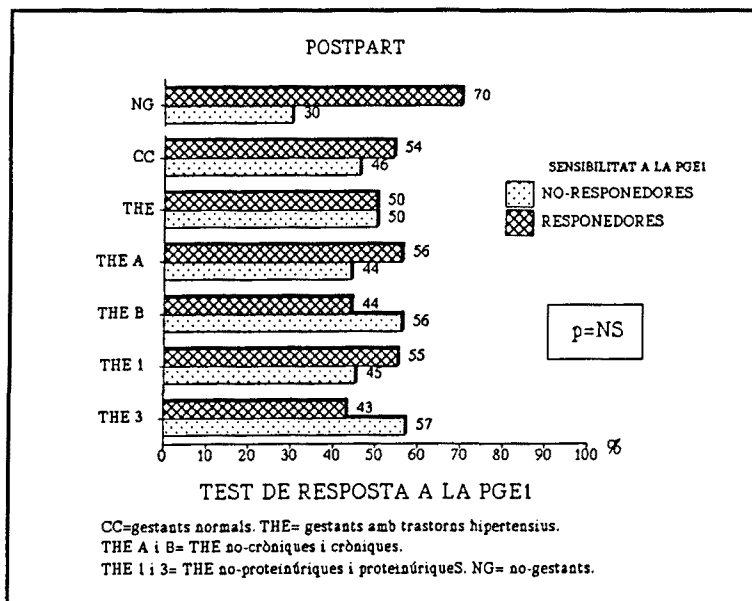


Figura 3.1.4 Test de sensibilitat a la PGE1. Postpart.

PG

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	$\chi^2= 9.48$ p= 0.002	$\chi^2= 4.407$ p= 0.035	$\chi^2= 8.56$ p= 0.003	$\chi^2= 10.06$ p= 0.001	$\chi^2= 4.85$ p= 0.027	CC
					$\chi^2= 0.15$ p= 0.696	THE 1
THE A		$\chi^2= 0.47$ p= 0.491		$\chi^2= 1.21$ p= 0.269		THE A
THE 1	$\chi^2= 0.48$ p= 0.485					
CC	$\chi^2= 0.45$ p= 0.501	$\chi^2= 0.41$ p= 0.518	$\chi^2= 0.00$ p= 0.955	$\chi^2= 0.00$ p= 0.928	$\chi^2= 0.09$ p= 0.754	
NG	$\chi^2= 2.50$ p= 0.113	$\chi^2= 2.52$ p= 0.112	$\chi^2= 0.96$ p= 0.327	$\chi^2= 0.84$ p= 0.356	$\chi^2= 2.06$ p= 0.151	$\chi^2= 1.15$ p= 0.282
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.1.2 Anàlisi estadística Test de sensibilitat a la PGE1. Tercer trimestre i postpart.

GRUP HTA GLOBAL	n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE1		Total fila
		SI	NO	
T R I M E S T R E S	PG1	2	14	16
		12.5	87.5	15.0
		5.6	19.7	
		1.9	13.1	
	PG2	3	18	21
		14.3	85.7	19.6
		8.3	25.4	
		2.8	16.8	
	PG3	14	22	36
		38.9	61.1	33.6
		38.9	31.0	
		13.1	20.6	
	PGP	17	17	34
		50.0	50.0	31.8
		47.2	23.9	
		15.9	15.9	
Total	36	71	107	
Columna	33.6	66.4	100.0	

GRUP NG	n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE1		Total fila
		SI	NO	
PGP	14	6	20	
	70.0	30.0	100.0	
	100.0	100.0		
	70.0	30.0		
Total	14	6	20	
Columna				

Taula 3.1.3 Descripció variable PGE1

THE A= THE NO-CRÒNICS
THE B= THE CRÒNICS

THE A

n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE ₁		Total fila
	SI	NO	
T R I M E S T R E S	PG1	2	2
		100.0	12.5
		14.3	
		12.5	
PG2	5	5	
	100.0	23.8	
	27.8	23.8	
PG3	9	10	19
	47.4	52.6	52.8
	64.3	45.5	
	25.0	27.8	
PGP	10	8	18
	55.6	44.4	52.9
	58.8	47.1	
	29.4	23.5	

THE B

n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE ₁		Total fila
	SI	NO	
PG1	2	12	14
	14.3	85.7	87.5
	100.0	85.7	
	12.5	75.0	
PG2	3	13	16
	18.8	81.3	76.2
	100.0	72.2	
	14.3	61.9	
PG3	5	12	17
	29.4	70.6	47.2
	35.7	54.5	
	13.9	33.3	
PGP	7	9	16
	43.8	56.3	47.1
	41.2	52.9	
	20.6	26.5	

THE 1= THE NO-PROTEÏNURICS
THE 3= PROTEÏNÚRICS

THE 1

n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE ₁		Total fila	
	SI	NO		
T R I M E S T R E S	PG1	2	8	
		20.0	80.0	10
		100.0	57.1	62.5
		12.5	50.0	
PG2	3	9	12	
	25.0	75.0	57.1	
	100.0	50.0		
	14.3	42.9		
PG3	8	14	22	
	36.4	63.6	61.1	
	57.1	63.6		
	22.2	38.9		
PGP	11	9	20	
	55.0	45.0	58.8	
	64.7	52.9		
	32.4	26.5		

THE 3

n casos % fila % columna % total	SENSIBILITAT A LA PGE ₁		Total fila
	SI	NO	
PG1		6	6
		100.0	37.5
		42.9	
		37.5	
PG2		9	9
		100.0	42.9
		50.0	
		42.9	
PG3	6	8	14
	42.9	57.1	38.9
	42.9	36.4	
	16.7	22.2	
PGP	6	8	14
	42.9	57.1	41.2
	35.3	47.1	
	17.6	23.5	

3.1.2.- DISCUSSIÓ TEST DE SENSIBILITAT A LA PGE₁

En un estudi transversal de tercer trimestre que compara pacients no-gestants, gestants normals i gestants amb trastorns hipertensius de l'embaràs (THE) majorment preeclàmptiques, Horn *et al.* [138] estudia la inhibició de l'agregació induïda per l'àcid araquidònic per diferents agents: iloprost, forskolina, PGD₂ i AHP179. Aquest autor conclou que es necessita més quantitat d'agent inhibidor per bloquejar l'agregació induïda per l'àcid araquidònic a les gestants normals comparades amb les no-gestants. No troba però, diferències entre les gestants normals i les hipertenses. Aquest estudi transversal estudia també la producció d'AMPc a les plaquetes, i ha mostrat en la preeclàmpsia, una reducció en els nivells d'AMPc postestimulació en un grau similar a l'observat en la gestació normal [144]. Encara que aquest efecte va ser una mica més marcat en el grup hipertensiu, les diferències no van ser significatives amb cap dels estimuladors de l'adenilciclasa estudiats. En la preeclàmpsia hi ha un dèficit relatiu de prostaciclina respecte a la gestació normal [9,289-292]. Això, juntament amb la reducció fisiològica en la producció d'AMPc estimulada per la PGI₂, pot produir que en la preeclàmpsia hi hagi més tendència a l'agregació plaquetària que en la gestació normal, on la producció de PGI₂ està augmentada [135,257,293]. Briel *et al.* [141], en un estudi de la sensibilitat a un anèleg de la prostaciclina, refereix que en la gestació amb preeclàmpsia hi ha una disminució de la sensibilitat a aquest anèleg. Baker *et al.* [269], en un estudi transversal de tercer trimestre, on incuba plasma pobre en plaquetes i prostaciclina i després estimula l'agregació amb àcid araquidònic, observa que en les gestants normals l'agregació està conservada en un 50 %, mentre que als controls no-gestants està inhibida. En el grup d'hipertenses, l'agregació és quasi íntegra i arriba al 78 %.

En el nostre estudi, cal recordar que en el grup d'hipertenses els resultats al primer trimestre depenen bàsicament de les pacients del grup B (hipertenses cròniques) la majoria de les quals (86 %) han resultat ser *no-respondedores*. Amb aquest

estudi no es pot saber com es comporten les hipertenses del grup A (no cròniques) en el primer trimestre, però les dues pacients de les quals es disposen de resultats, han resultat ser també *no-responedores*.

Per tant, en el grup d'hipertenses predominen, a diferència de la gestació normal, les pacients *no-responedores*, i aquesta tendència sembla ser precoç i marcada en el primer i segon trimestres. En el tercer trimestre sembla haver una aproximació als paràmetres del grup de gestants normals (CC) amb un decrement de les pacients que es comporten com a *no-responedores*, augmentant les *responedores* (39%); encara que molt per sota del que trobem en el grup CC (77%). En el postpart es normalitza la tendència i és comparable a la població normal no gestant (NG).

A tenor dels resultats obtinguts, hem de pensar que les plaquetes de les pacients amb THE estan hiperactivades de manera precoç ja en el primer trimestr, i que aquestes dades indicarien un equilibri anòmal entre els mecanismes d'excitació i inhibició que regulen la resposta plaquetària als estímuls. Això explicaria aquesta disminució de la sensibilitat a l'acció hipoagregant de la PGE₁, amb un augment de la població *no-responedora*, que es detecta ja en el primer trimestre. Al segon trimestre es mantindria aquesta hiperactivació i al tercer hi hauria una claudicació dels sistemes que dirigeixen aquesta hiperactivació, apareixent consegüentment un augment marcat de pacients catalogables com *responedores* que, en realitat, serien pacients en les quals les plaquetes haurien exhaurit els seus mecanismes i metabòlits d'activació (estarien "exhaustes"). Aquests resultats explicarien també les discrepàncies en la literatura, ja que segons en quin moment de la gestació s'hagi fet l'experiment, les diferències entre el grup de gestants normals i el grup de gestants amb THE poden ser importants ^[141,269] o no objectivar-se ^[138].

Amb aquests resultats, queda també patent que les gestacions que seran classificades de patir THE presenten ja, de manera precoç i dramàtica en el

primer trimestre, una disminució de la sensibilitat a la PGE₁ respecte a la gestació normal i també respecte a la població no-gestant. Aquesta claudicació dels mecanismes antiagregants pot representar un desequilibri en favor dels mecanismes proagregants, que desembocaria en la proliferació de fenòmens microtrombòtics i en les manifestacions clíniques que conformen els trastorns hipertensius de l'embaràs. La causa d'aquesta disminució a l'efecte de la PGE₁ és una qüestió que queda encara per resoldre, però sembla clar que precedeix en molt temps a l'aparició de la clínica i, donat que es presenta de manera tant precoç, podria ser degut a canvis en l'estructura de la plaqueta (per exemple, canvis en la conformació de l'adenilciclasa) que, junt amb altres modificacions de la interacció plaqueta-endoteli, conformarien la resposta d'adaptació a la situació d'isquèmia trofoblàstica que es dona d'una manera inicial en l'entorn úteroplacentari. Progressivament, aquests canvis es generalitzarien en tota la circulació perifèrica, desencadenant l'aparició de la clínica.

3.2.- CALCI INTRACEL·LULAR BASAL

3.2.1.- RESULTATS CALCI BASAL

En el grup amb trastorns hipertensius de l'embaràs (**THE**), en l'anàlisi dels resultats del calci intracel·lular, hem de fer d'entrada les mateixes consideracions que hem referit anteriorment, respecte a que la població de la qual disposem en el primer trimestre està composta quasi en la seva totalitat per pacients amb hipertensió crònica. Aquest fet fa que no sigui possible un estudi estadístic amb dades aparellades. Cal dir també que a les taules es mostren els resultats per grups, però que l'excessiva subdivisió fa que el nombre de casos en cada un dels grups sigui insuficient per un estudi estadístic per separat.

En conjunt, la variable calci intracel·lular basal (**CAB**) es comporta d'una manera similar al grup de gestants normals (**CC**), sense grans canvis i a uns nivells similars al grup CC. En el postpart, els nivells de calci basal del grup amb THE és similar al de les no-gestants (**NG**), però inferior al grup CC, essent aquesta diferència significativa en el grup amb THE no-crònics (**THE 1**). (Figura 3.2.4).

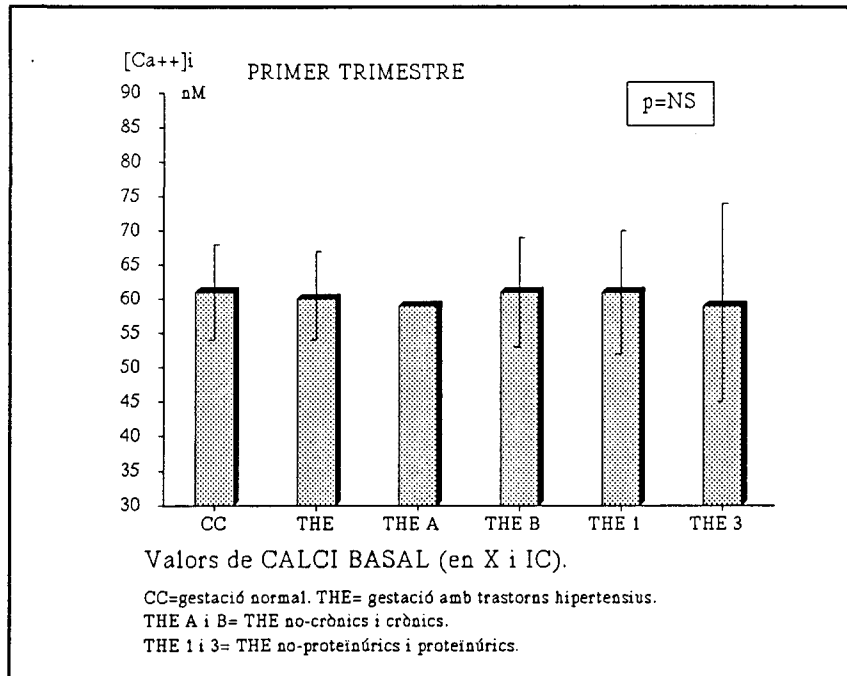


Figura 3.2.1 Calci basal. Primer trimestre.

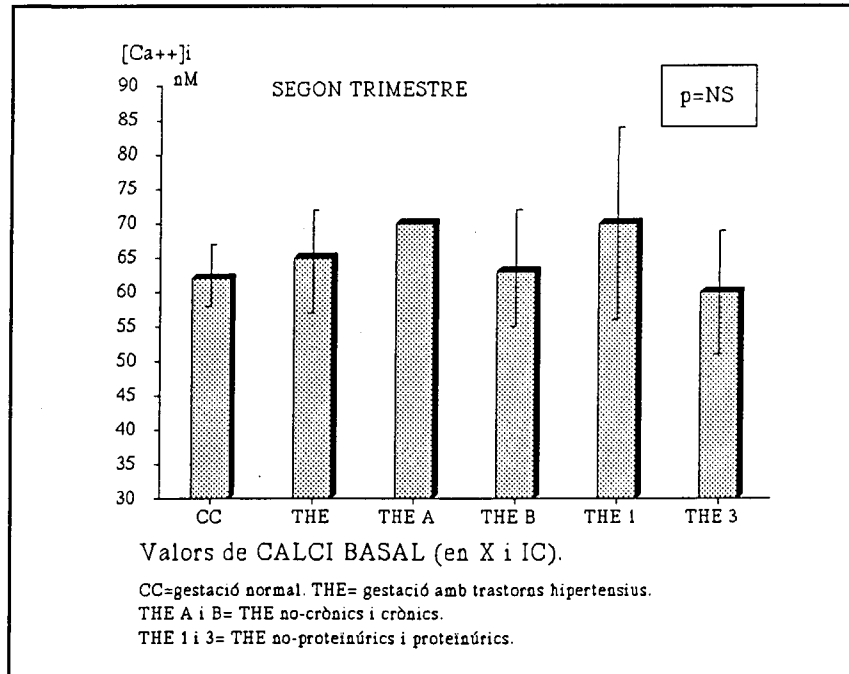


Figura 3.2.2 Calci basal. Segon trimestre.

CAB

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= -0.07 p= 0.946	t= 0.13 p= 0.896	t= -0.03 p= 0.973	t= 0.03 p= 0.979	t= 0.16 p= 0.876	CC
				t= 0.25 p= 0.809	THE 1
			t= -0.19 p= 0.855		THE A
THE A		t= 0.81 p= 0.437			
THE 1	t= 1.50 p= 0.161				
CC	t= 0.45 p= 0.653	t= -0.17 p= 0.866	t= -1.38 p= 0.177	t= -1.01 p= 0.322	t= 0.57 p= 0.574
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE p

Taula 3.2.1 Anàlisi estadística calci basal. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAB1											
Mean	59	.	62	59	61	.	60	59	61	61	59
Standard Deviation	7	.	13	12	19	.	11	7	12	11	12
Standard Error of Mean	5	.	5	5	3	.	3	5	4	4	5
Median	59	.	63	59	56	.	60	59	60	62	59
Minimum	54	.	43	41	32	.	41	54	41	43	41
Maximum	64	.	79	71	96	.	79	64	79	79	71
Percentile for 5.00	54	.	43	41	34	.	41	54	41	43	41
Percentile for 25.00	54	.	53	58	48	.	54	54	53	54	58
Percentile for 75.00	64	.	70	68	73	.	68	64	70	68	68
Percentile for 95.00	64	.	79	71	91	.	79	64	79	79	71
Valid N	2		6	5	30		13	2	11	8	5

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAB2											
Mean	75	67	69	58	62	.	65	70	63	70	60
Standard Deviation	.	17	14	6	12	.	12	13	12	13	10
Standard Error of Mean	.	12	6	3	2	.	3	7	4	5	4
Median	75	67	71	55	62	.	64	75	60	73	55
Minimum	75	55	54	51	37	.	51	55	51	54	51
Maximum	75	79	89	65	82	.	89	79	89	89	79
Percentile for 5.00	75	55	54	51	39	.	51	55	51	54	51
Percentile for 25.00	75	55	56	53	56	.	55	55	54	56	53
Percentile for 75.00	75	79	74	64	74	.	74	79	71	75	65
Percentile for 95.00	75	79	89	65	79	.	89	79	89	89	79
Valid N	1	2	5	5	30		13	3	10	6	7

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafeçada, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.2.2 Descripció variable CAB. Primer i segon trimestres.

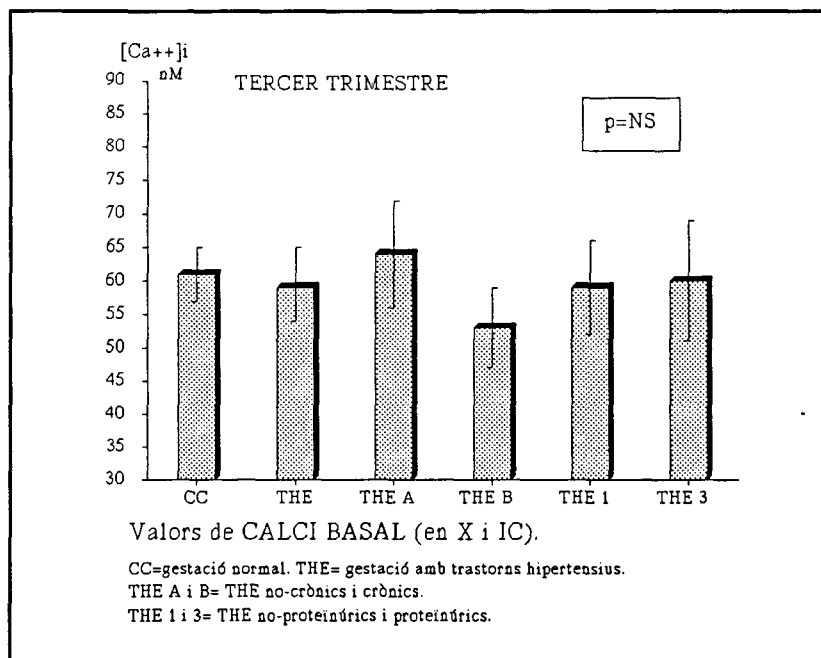


Figura 3.2.3 Calci basal. Tercer trimestre.

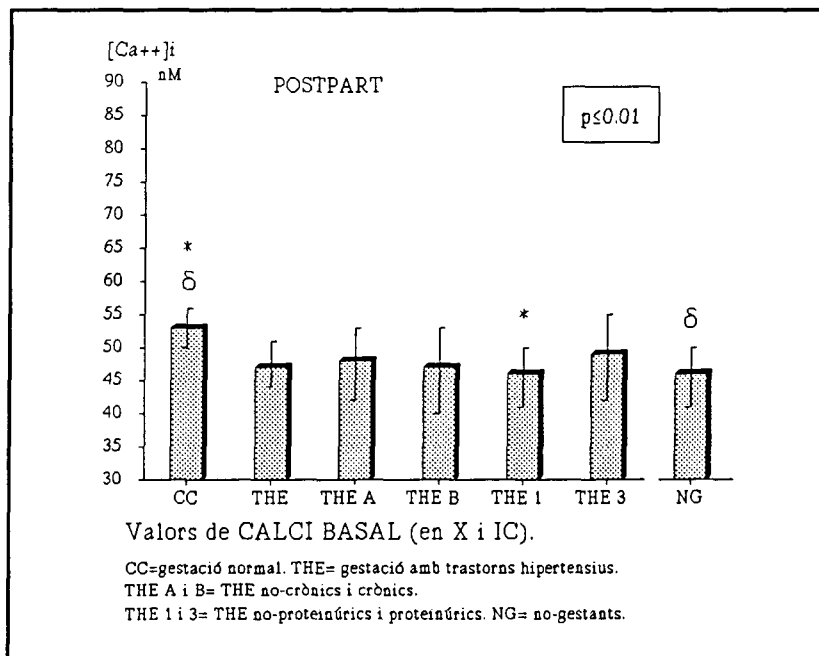


Figura 3.2.4 Calci basal. Postpart.

CAB

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= -0.48 p= 0.635	t=-0.84 p= 0.406	t= 0.52 p= 0.605	t= 2.03 p= 0.049	t= 0.27 p= 0.787	CC
				██████████ ██████████	t= -0.18 p= 0.861	THE 1
THE A	██████████ ██████████	t= 0.36 p= 0.722		t= 2.34 p= 0.028	██████████ ██████████	THE A
THE 1	t= -0.85 p= 0.408	██████████ ██████████				
CC	t= 1.34 p= 0.190	t= 2.15 p= 0.039	t= 2.47 p= 0.010	t= 1.78 p= 0.84	t= -0.91 p= 0.367	
NG	t= -0.90 p= 0.375	t= -0.27 p= 0.787	t= -0.04 p= 0.965	t= -0.70 p= 0.489	t= -0.64 p= 0.528	t= 2.87 p= 0.006
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.2.3 Anàlisi estadística calci basal. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAB3											
Mean	64	64	55	50	61	.	59	64	53	59	60
Standard Deviation	13	15	10	5	12	.	13	14	9	12	14
Standard Error of Mean	6	5	4	3	2	.	3	4	3	3	4
Median	62	62	56	48	61	.	56	62	49	57	56
Minimum	50	46	46	45	32	.	45	46	45	46	45
Maximum	83	85	74	57	77	.	85	85	74	83	85
Percentile for 5.00	50	46	46	45	41	.	46	46	45	46	45
Percentile for 25.00	56	54	46	46	55	.	48	54	46	49	47
Percentile for 75.00	69	79	60	53	72	.	69	79	57	66	70
Percentile for 95.00	83	85	74	57	76	.	83	85	74	83	85
Valid N	5	9	7	4	30		25	14	11	12	13

POSTPART

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CABP											
Mean	43	50	48	45	53	46	47	48	47	46	49
Standard Deviation	4	10	8	11	7	10	8	9	8	6	10
Standard Error of Mean	2	3	3	6	1	2	2	3	3	2	3
Median	43	52	48	49	51	44	48	46	49	46	52
Minimum	39	37	35	32	43	31	32	37	32	35	32
Maximum	48	64	58	53	65	66	64	64	58	58	64
Percentile for 5.00	39	37	35	32	44	33	35	37	32	35	32
Percentile for 25.00	41	42	46	32	48	39	42	41	46	42	40
Percentile for 75.00	46	58	50	53	58	50	52	53	50	50	54
Percentile for 95.00	48	64	58	53	64	65	61	64	58	58	64
Valid N	4	8	6	3	24	20	21	12	9	10	11

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.2.4 Descripció variable calci basal. Tercer trimestre i postpart.

3.2.2.- DISCUSSIÓ CALCI BASAL

En la literatura podem trobar diversos treballs publicats, de disseny transversal, que comparen els nivells basals de calci intracel·lular en la gestació normal i la patològica. Alguns d'aquests treballs mostren que la concentració intracel·lular de calci basal ($[Ca^{2+}]_i$) al tercer trimestre està augmentada en la gestació patològica respecte a la gestació no patològica ^[21,272,18,294,295], mentre que altres autors no hi troben diferències ^[19,273]. Existeixen dos estudis de disseny longitudinal a tenir en compte: Zemel *et al.* ^[20], en un estudi longitudinal de pacients gestants primigràvides que desenvoluparan preeclàmpsia, no troba increment de la $[Ca^{2+}]_i$ en les gestants que desenvoluparan preeclàmpsia en cap trimestre en comparació amb les gestants normotenses. Kilby *et al.* ^[274], en un treball també de disseny longitudinal d'un petit grup de pacients gestants afectes d'hipertensió crònica, demostra que els nivells de calci basal són més elevats que en pacients gestants normals en tots els trimestres, a les 6 i 12 setmanes postpart i preconcepcionalment quan es comparen amb controls no-gestants. En canvi, Sowers *et al.* ^[340] no troba diferències als 5-14 mesos postpart en els nivells de calci basal entre pacients amb gestació normal i un grup mixt de pacients amb hipertensió gestacional o preeclàmpsia. Per altra banda, Baker *et al.* ^[22], en un estudi transversal i prospectiu on estudia els nivells de $[Ca^{2+}]_i$ basal i després de la infusió amb angiotensina II en pacients normotenses d'entre 28 i 32 setmanes, troba que no hi ha diferències en la $[Ca^{2+}]_i$ basal entre les pacients que tindran una gestació normal i les que desenvoluparan hipertensió induïda per l'embaràs, mentre que les pacients que desenvoluparan el trastorn hipertensiu presenten un increment significativament més elevat de la $[Ca^{2+}]_i$ després de la infusió amb angiotensina II.

En estudis amb pacients que pateixen d'hipertensió essencial, la majoria d'autors comproven una $[Ca^{2+}]_i$ basal incrementada respecte a controls sans ^[16,285,17,296-303], encara que molts autors refereixen una superposició entre els dos grups. Alguns autors no corroboren aquestes troballes o les diferències que troben entre els dos

grups són mínimes ^[284,304]. Dominiczak *et al.* ^[284] refereix que les diferències obtingudes en altres treballs són degudes, en molts casos, a que els dos grups (controls-pacients amb hipertensió essencial) no són comparables en BMI o que es comparen diferents graus d'hipertensió. Tant el pes més elevat ^[305] com la hipertensió greu es relacionen amb nivells més elevats de la $[Ca^{2+}]_i$.

En conjunt, en l'estudi presentat en aquesta tesi, en el grup de gestants amb trastorns hipertensius (THE) la variable calci basal (CAB), es comporta d'una manera similar a la del grup de gestants normals (CC), sense grans canvis en el decurs de la gestació i a uns nivells similars als del grup CC. En el postpart, el resultat és similar al grup de no-gestants (NG) en tots els grups, excepte en el grup CC, que és més elevat. En l'estudi transversal de la variable calci intracel·lular basal (CAB) no s'ha pogut trobar diferències en cap dels trimestres entre el grup CC i el THE tant global com si estudiàvem els grups THE 1 (no proteïnúriques) i THE 3 (proteïnúriques) per separat. Cal resaltar, però, que els subgrups THE 1 i el THE A (no cròniques) es situen en el límit alt de les $[Ca^{2+}]_i$, mentre que els subgrups THE 3 i THE B (cròniques) es situen al límit baix. **No trobem, doncs, diferències significatives en cap trimestre entre les gestants normotenses i les que patiran THE.** Els resultats presentats s'aproximen per tant, als presentats per Barr *et al.* ^[19], Zemel *et al.* ^[20], que estudien pacients del subgrup A1 i A3, i Van der Post *et al.* ^[273], que estudia pacients A3. Aquests autors, com ja hem dit, no troben diferències en la $[Ca^{2+}]_i$ entre pacients gestants normotenses i gestants amb THE.

Entre els estudis que troben diferències dins dels THE, també hi ha discrepàncies en quant als resultats, probablement en part donats per diferències en els criteris d'identificació dels grups de THE. Respecte al grup de gestants normals, Van Overloop *et al.* ^[272] i Romanini *et al.* ^[294] descriuen diferències amb el grup d'hipertensió gestacional; Haller *et al.* ^[21] i Mochizuki *et al.* ^[295] amb el de preeclàmptiques. Kilby *et al.* ^[18], que utilitza la mateixa classificació de THE que

nosaltres, sí troba diferències amb el subgrup de preeclàmptiques, però no amb el d'hipertensió gestacional, i en un altre treball del mateix autor ^[306] que estudia un petit grup de gestants amb hipertensió crònica (B1), també troba que en aquest subgrup la $[Ca^{2+}]_i$ està elevada respecte a gestants normals. Per altra banda, diferents tècniques de tractament de les plaquetes també podrien explicar diferències en els resultats obtinguts. Dominiczak *et al.* ^[284], que estudien un grup de pacients amb hipertensió essencial i un grup de controls sans, no troben diferències en la $[Ca^{2+}]_i$ basal. Aquesta autora refereix que, ja que s'ha demostrat una resposta augmentada de l'agregació en la HTA essencial, relacionada amb la gravetat del quadre clínic, i que això sembla ser el resultat dels canvis vasculars de la hipertensió, donat que un augment de la $[Ca^{2+}]_i$ és part del procés d'activació, les $[Ca^{2+}]_i$ més altes observades en alguns estudis poden ser producte de canvis ocorreguts després de presa la mostra, deguts a la tècnica utilitzada i com a resultat d'una major tendència a l'activació i l'agregació.

3.3.- CALCI POSTESTIMULACIÓ AMB TROMBINA

3.3.1.- RESULTATS CALCI POSTTROMBINA

La variable calci posttrombina (CAT) també té un comportament paral·lel al grup de gestants normals (CC), però sempre a uns nivells més elevats. En el postpart també es normalitza respecte al grup NG. Observem que el grup amb trastorns hipertensius (THE) té unes xifres més elevades (en tots els trimestres) que el grup CC, tot i que les diferències només arriben a ser estadísticament significatives en el segon trimestre (Fig. 3.3.2). Si desglossem el grup THE en **THE 1** (no proteïnúriques) i **THE 3** (proteïnúriques), observem que l'augment en els nivells de CAT són principalment a expenses del grup THE 1, essent significatives aquestes diferències en el primer ($p=0.007$), en el tercer ($p=0.005$) i gairebé en el segon trimestre ($p=0.02$) respecte al grup CC, mentre que el grup THE 3 presenta uns nivells comparables, fins i tot més baixos, que el grup CC en quasi tots els trimestres. En el postpart, les xifres són comparables entre els grups CC, NG i THE.

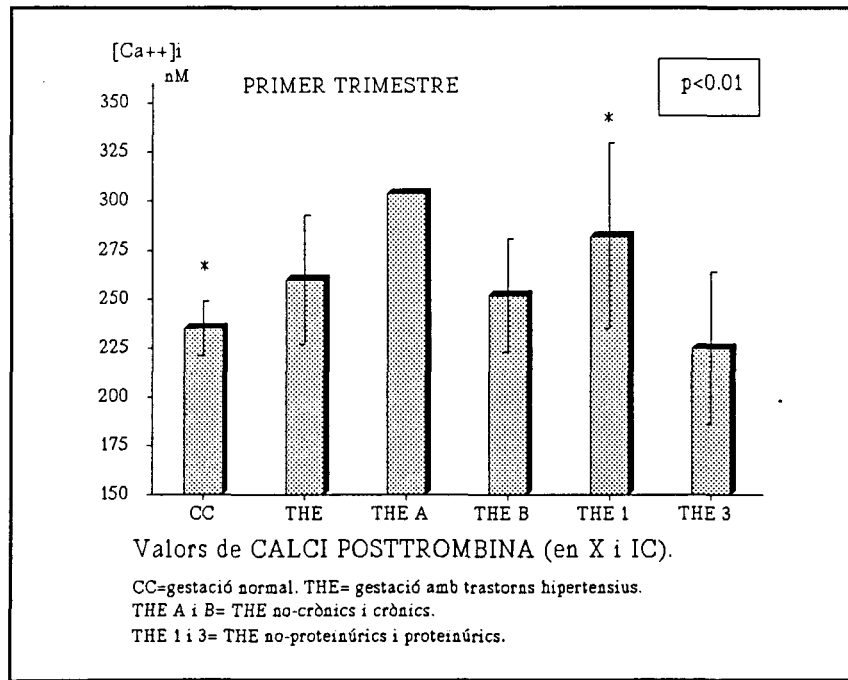


Figura 3.3.1 Calci posttrombina. Primer trimestre.

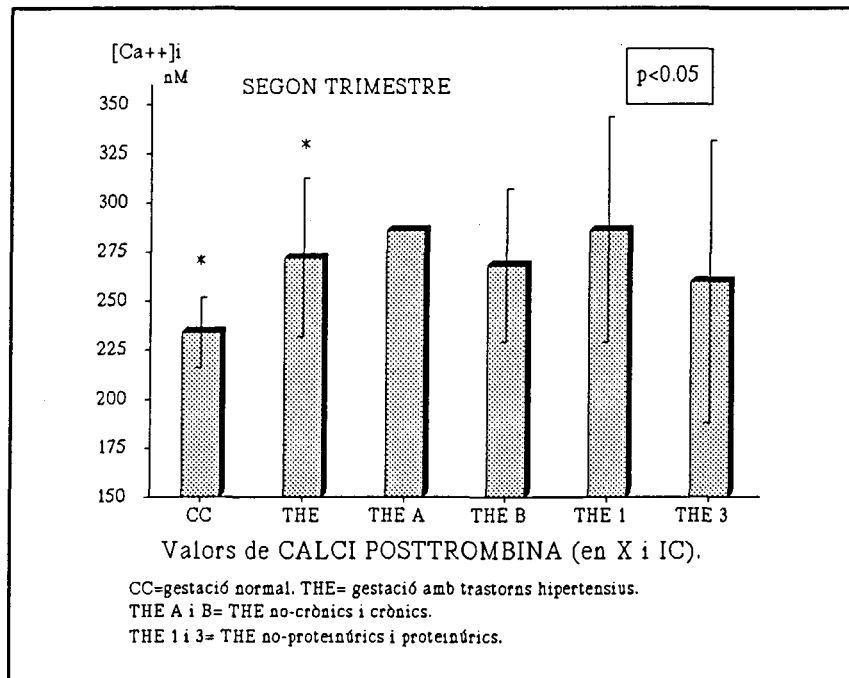


Figura 3.3.2 Calci posttrombina. Segon trimestre.

CAT

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= 1.77 p= 0.185	t= -0.86 p= 0.546	t= -1.26 p= 0.007	t= -1.26 p= 0.216	t= 0.59 p= 0.560	CC
				t= 2.05 p= 0.065	THE 1
THE A		t= 0.40 p= 0.649	t= 0.64 p= 0.631		THE A
THE 1	t= 0.68 p= 0.509				
CC	t= -0.86 p= 0.419	t= -1.89 p= 0.066	t= -2.40 p= 0.022	t= -0.80 p= 0.507	t= 2.14 p= 0.038
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.3.1 Anàlisi estadística calci posttrombina. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAT1											
Mean	305	.	275	225	235	.	260	305	252	282	225
Standard Deviation	114	.	41	31	36	.	55	114	44	57	31
Standard Error of Mean	81	.	17	14	7	.	15	81	13	20	14
Median	305	.	279	215	236	.	241	305	241	279	215
Minimum	224	.	226	192	149	.	192	224	192	224	192
Maximum	385	.	336	271	307	.	385	385	336	385	271
Percentile for 5.00	224	.	226	192	175	.	192	224	192	224	192
Percentile for 25.00	224	.	235	205	218	.	224	224	215	231	205
Percentile for 75.00	385	.	293	241	261	.	289	385	289	315	241
Percentile for 95.00	385	.	336	271	298	.	385	385	336	385	271
Valid N	2		6	5	30		13	2	11	8	5

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAT2											
Mean	373	243	269	267	234	.	272	286	268	286	260
Standard Deviation	.	120	39	73	48	.	67	113	55	55	78
Standard Error of Mean	.	85	17	33	9	.	19	65	17	22	30
Median	373	243	273	223	225	.	273	328	261	281	223
Minimum	373	158	216	210	138	.	158	158	210	216	158
Maximum	373	328	318	377	352	.	377	373	377	373	377
Percentile for 5.00	373	158	216	210	155	.	158	158	210	216	158
Percentile for 25.00	373	158	249	218	200	.	218	158	218	249	210
Percentile for 75.00	373	328	288	307	273	.	318	373	307	318	328
Percentile for 95.00	373	328	318	377	294	.	377	373	377	373	377
Valid N	1	2	5	5	30		13	3	10	6	7

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.3.2 Descripció variable calci posttrombina. Primer i segon trimestres.

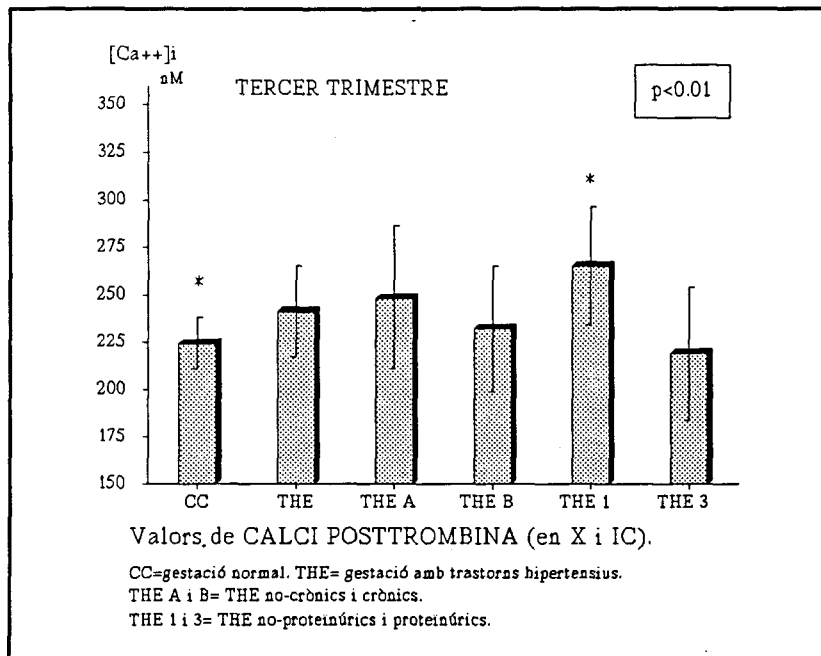


Figura 3.3.3 Calci posttrombina. Tercer trimestre.

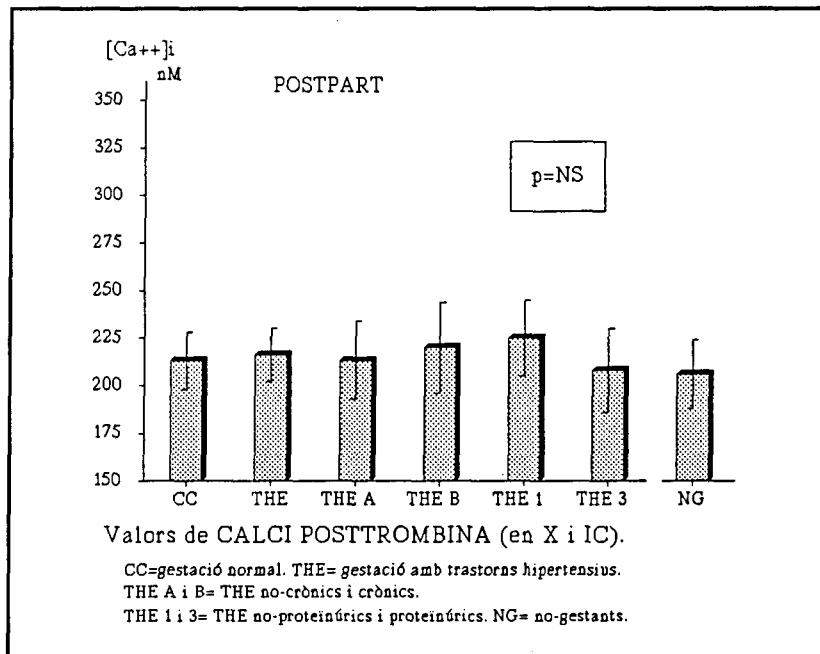


Figura 3.3.4 Calci posttrombina. Postpart.

CAT

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= 1.25 p= 0.218	t=-1.56 p= 0.126	t= -2.97 p= 0.005	t= -0.54 p= 0.590	t= 0.38 p= 0.708	CC
					t= 2.14 p= 0.044	THE 1
THE A		t=-0.45 p= 0.657		t= 0.69 p= 0.500		THE A
THE 1	t= 1.25 p= 0.226					
CC	t= 0.37 p= 0.714	t=-0.52 p= 0.605	t= -0.97 p= 0.340	t= -0.05 p= 0.957	t= 0.70 p= 0.488	
NG	t= -0.16 p= 0.878	t=-0.94 p= 0.355	t= -1.38 p= 0.179	t= -0.56 p= 0.579	t= -0.93 p= 0.358	t= 0.61 p= 0.546
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.3.3 Anàlisi estadística calci posttrombina. Tercer trimestre i postpart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
CAT3												
Mean	276	233	257	188	224	.	241	248	232	265	219	
Standard Deviation	64	64	38	28	36	.	58	65	48	49	58	
Standard Error of Mean	29	21	15	14	7	.	12	17	15	14	16	
Median	250	221	248	192	227	.	230	239	228	249	211	
Minimum	211	159	226	153	175	.	153	159	153	211	153	
Maximum	379	377	334	215	320	.	379	379	334	379	377	
Percentile for 5.00	211	159	226	153	180	.	159	159	153	211	153	
Percentile for 25.00	248	190	228	166	191	.	211	211	205	230	186	
Percentile for 75.00	291	253	277	210	247	.	256	268	256	284	230	
Percentile for 95.00	379	377	334	215	282	.	377	379	334	379	377	
Valid N	5	9	7	4	30		25	14	11	12	13	

POSTPART

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU		
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3	
CATP												
Mean	216	212	231	197	213	206	216	213	220	225	208	
Standard Deviation	27	37	30	21	35	39	31	32	31	29	33	
Standard Error of Mean	13	13	12	12	7	9	7	9	10	9	10	
Median	207	204	228	190	208	206	207	204	215	215	200	
Minimum	195	174	197	180	122	131	174	174	180	195	174	
Maximum	254	283	269	221	300	295	283	283	269	269	283	
Percentile for 5.00	195	174	197	180	182	147	178	174	180	195	174	
Percentile for 25.00	197	183	204	180	195	178	195	192	197	199	180	
Percentile for 75.00	235	234	262	221	227	227	236	234	240	254	232	
Percentile for 95.00	254	283	269	221	279	275	269	283	269	269	283	
Valid N	4	8	6	3	24	20	21	12	9	10	11	

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.3.4 Descripció variable calci posttombima. Tercer trimestre i postpart.

3.3.2.- DISCUSSIÓ CALCI POSTTROMBINA

La literatura sobre els nivells de calci intraplaquetari postestimulació amb trombina és escassa. La majoria d'autors no demostren en el tercer trimestre diferències entre el grup de gestants no patològiques i les afectes de THE [21,273]. Zemel *et al.* [20], en un estudi longitudinal de pacients gestants primigràvides que desenvoluparan preeclàmpsia, no troba increment significatiu en cap trimestre en els nivells de $[Ca^{2+}]_i$ postestimulació amb trombina en les gestants que desenvoluparan preeclàmpsia, en comparació amb les gestants normotenses, encara que els nivells presenten una tendència a ser més elevats en el grup de preeclàmpsia.

Fora de l'àmbit de la gestació, diferents treballs han demostrat un augment significatiu dels nivells de la $[Ca^{2+}]_i$ postestimulació amb trombina en malalts afectes d'hipertensió crònica [285,302], tot i que altres autors no corroboren aquestes diferències [303,301], encara que la gravetat de la hipertensió essencial pot explicar algunes discrepàncies entre autors.

Els nostres resultats concorden amb la majoria d'autors. En aquest estudi, la variable calci intracel·lular postestimulació amb trombina (CAT) té en el grup de pacients hipertenses (THE), a l'igual que la CAB i vista des d'una perspectiva longitudinal, un comportament paral·lel al grup de gestants normals (CC), però sempre a uns nivells marcadament més elevats. En el postpart també es normalitza respecte al grup no-gestant (NG). Els valors de la $[Ca^{2+}]_i$ són més elevats que el grup CC en tots els trimestres, però les diferències no arriben a ser estadísticament significatives més que en el segon trimestre. Tal com s'ha procedit en l'estudi de la variable CAB, si es deglossa el grup THE en THE 1 (no proteïnúriques) i THE 3 (proteïnúriques) s'observa de manera similar al que succeïa amb la variable CAB, que l'augment en els nivells de CAT es produeix a costa del grup THE 1, essent aquestes diferències significatives en el primer, quasi en el segon i en el

tercer trimestres, mentre que el grup THE 3 presenta uns nivells comparables, fins i tot més baixos que el grup CC en tots els trimestres. Aquest fet podria ser degut a que **les pacients no proteïnúriques**, en un estat més precoç de la malaltia hipertensiva, **disposarien de més reserves de calci per respondre als agonistes**. En canvi, les pacients proteïnúriques, en un estat clínic més avançat, tindrien les reserves de calci més esgotades, amb una disminució de la capacitat de resposta als agonistes.

Aquest resultat són, per tant, comparables als de la literatura ^[21,273,20], ja que tots els treballs estudien gestants amb preeclàmpsia. En el postpart, les xifres són comparables entre els grups CC, NG i THE, coincidint també amb la literatura.

Cal remarcar aquest increment de la $[Ca^{2+}]_i$ en el grup de THE en el segon trimestre. Tal com hem referit en l'estudi longitudinal, el segon trimestre seria el moment de la gestació en el qual les plaquetes (i encara més les de les hipertenses) en un estat latent de preactivació mostrarien, quan són estimulades, tota la seva capacitat de resposta. En el tercer trimestre, aquesta resposta en conjunt estaria disminuïda degut a que part de la població plaquetària ja s'hauria activat i estaria circulant "exhausta". El motiu pel qual el subgrup THE 1 presenta nivells significativament més elevats de la $[Ca^{2+}]_i$ postestimulació amb trombina que el subgrup THE 3, pot ser degut també a que, en les pacients no proteïnúriques, la plaqueta conserva gran part de la seva capacitat de resposta mentre que, en les pacients proteïnúriques, la plaqueta ja ha exhaurit part d'aquesta resposta potencial.

El decrement més brusc dels nivells de calci que es presenta en el postpart de les gestants amb THE respecte a les gestants normals, podria venir explicat per un major consum dels dipòsits intracel·lulars durant la gestació patològica. Podem especular que, donat que el manteniment de les $[Ca^{2+}]_i$ durant l'embaràs amb THE suposaria un esforç suplementari pels mecanismes elevadors de la $[Ca^{2+}]_i$, en el

moment que desaparegués l'estímul de la gestació i aquests sistemes tornessin a la seva cinètica habitual, es donaria una depleció brusca de la $[Ca^{2+}]_i$. Els nivells comparables amb les no-gestants s'assolirien d'una manera més ràpida que en el pospart de la gestació normal, on la recuperació dels nivells normals seria més paulatina.

3.4.- CALCI POSTESTIMULACIÓ AMB VASOPRESSINA

3.4.1.- RESULTATS CALCI POSTVASOPRESSINA

La variable calci postvasopressina (CAV) té, a l'igual que les altres, un comportament paral·lel al grup de gestants normals (CC), però també com el calci posttrombina (CAT), a uns nivells més elevats. En el postpart es manté elevada respecte al grup no-gestant (NG).

En el grup de gestants amb trastorns hipertensius (THE) els nivells són sempre més elevats que en el grup CC, i les diferències són estadísticament significatives en tots els trimestres, fins i tot en el postpart (primer trimestre: $p=0.004$, segon trimestre: $p=0.040$, tercer trimestre: $p=0.012$ i postpart: $p=0.000$). Si separem els grups segons THE 1 (no proteïnúriques) i THE 3 (proteïnúriques), observem que l'elevació en el grup THE és principalment a costa del grup THE 1, essent també aquestes diferències estadísticament significatives respecte al grup CC (primer trimestre: $p=0.001$, segon trimestre: $p=0.005$ i tercer trimestre: $p=.002$ i postpart: $p=.002$). (Veure Figs.3.4.1 a 3.4.4)

Per tant doncs, és la variable CAV la que ens seria més útil per discriminar les pacients que presumiblement presentaran trastorns hipertensius, sobretot les que desenvoluparan una hipertensió gestacional (A1), ja que de manera precoç en el primer trimestre presentarien uns nivells més elevats.

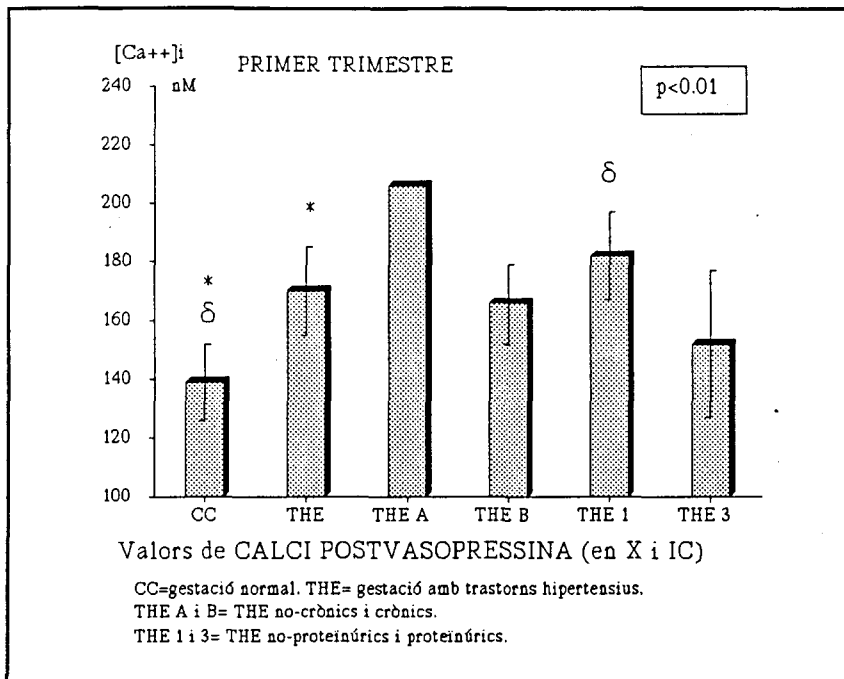


Figura 3.4.1 Calci postvasopressina. Primer trimestre.

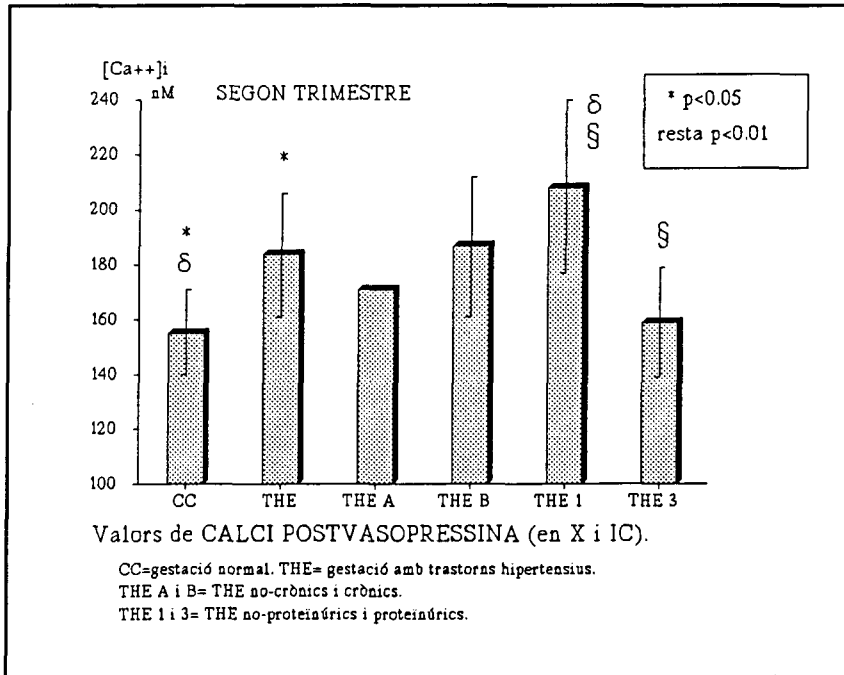


Figura 3.4.2 Calci postvasopressina. Segon trimestre.

CAV

PRIMER TRIMESTRE

THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
t= 3.10 p= 0.004		t= -3.58 p= 0.001	t= -2.66 p= 0.013	t= -0.91 p= 0.372	CC
				t= 3.07 p= 0.015	THE 1
					THE A
THE A		t= -0.55 p= 0.597			
THE 1	t= 3.43 p= 0.006				
CC	t= -0.21 p= 0.835	t= -2.14 p= 0.039	t= -3.03 p= 0.005	t= -0.52 p= 0.606	t= 2.12 p= 0.041
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE

SEGON TRIMESTRE

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC i THE i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.4.1 Anàlisi estadística calci postvasopressina. Primer i segon trimestres.

PRIMER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAV1											
Mean	206	.	177	152	139	.	170	206	166	182	152
Standard Deviation	.	.	9	16	28	.	21	.	17	14	16
Standard Error of Mean	.	.	4	8	6	.	7	.	6	6	8
Median	206	.	178	150	139	.	172	206	171	180	150
Minimum	206	.	165	135	84	.	135	206	135	165	135
Maximum	206	.	188	173	195	.	206	206	188	206	173
Percentile for 5.00	206	.	165	135	89	.	135	206	135	165	135
Percentile for 25.00	206	.	171	141	124	.	153	206	153	171	141
Percentile for 75.00	206	.	182	163	155	.	182	206	178	188	163
Percentile for 95.00	206	.	188	173	194	.	206	206	188	206	173
Valid N	1		5	4	20		10	1	9	6	4

SEGON TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAV2											
Mean	201	141	210	163	155	.	184	171	187	209	159
Standard Deviation	.	.	33	19	41	.	35	42	36	30	19
Standard Error of Mean	.	.	15	8	7	.	10	30	11	12	8
Median	201	141	203	157	153	.	182	171	182	202	155
Minimum	201	141	182	140	73	.	140	141	140	182	140
Maximum	201	141	268	182	225	.	268	201	268	268	182
Percentile for 5.00	201	141	182	140	100	.	140	141	140	182	140
Percentile for 25.00	201	141	194	152	123	.	155	141	157	194	141
Percentile for 75.00	201	141	205	182	182	.	202	201	203	205	182
Percentile for 95.00	201	141	268	182	225	.	268	201	268	268	182
Valid N	1	1	5	5	30		12	2	10	6	6

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.4.2 Descripció variable calci postvasopressina. Primer i segon trimestres.

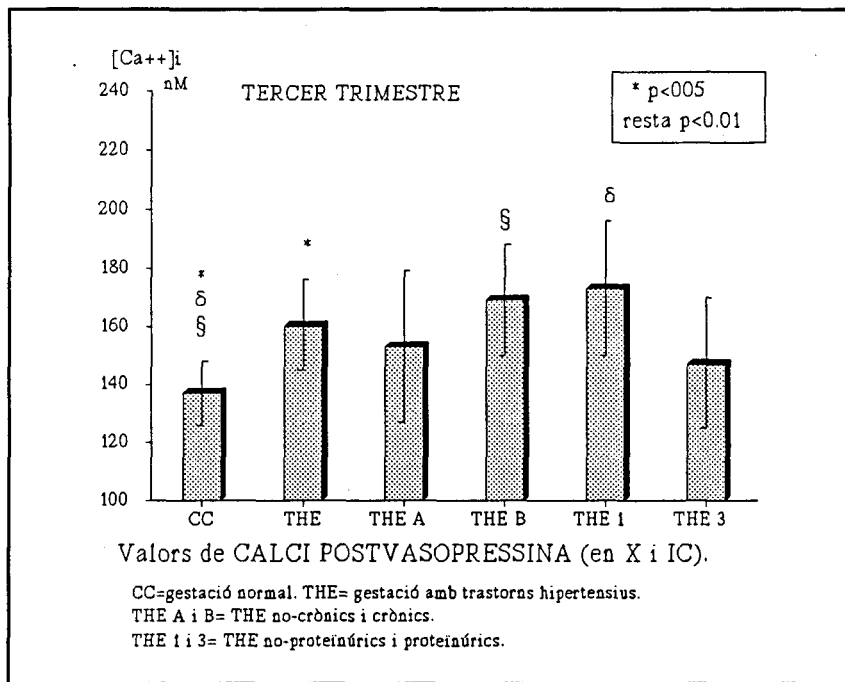


Figura 3.4.3 Calci postvasopressina.Tercer trimestre.

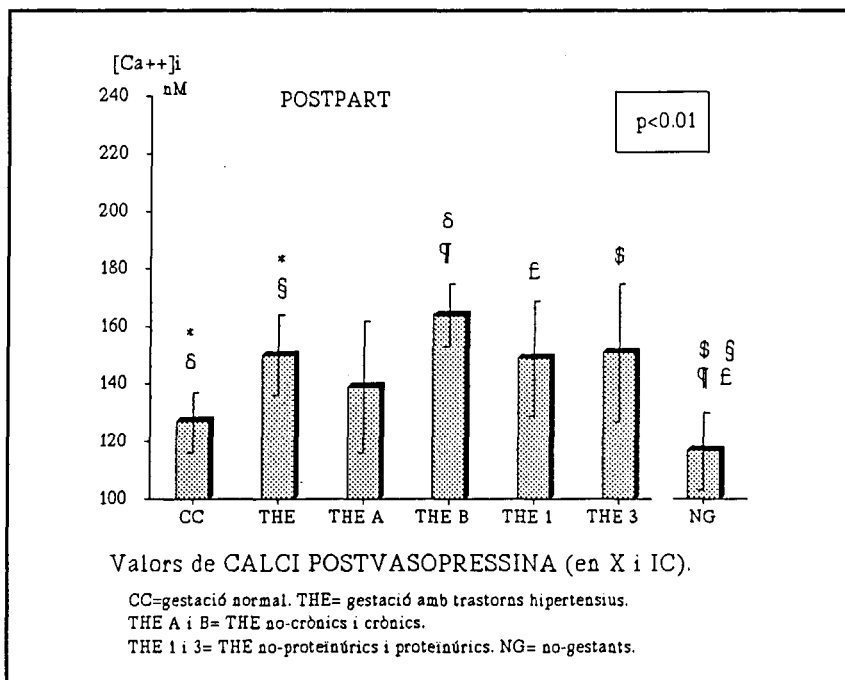


Figura 3.4.4 Calci postvasopressina. Postpart.

CAV

TERCER TRIMESTRE

	THE	THE A	THE 1	THE B	THE 3	
	t= 2.60 p= 0.012	t=-1.44 p= 0.157	t= -3.40 p= 0.002	t= -3.12 p= 0.003	t= -1.00 p= 0.324	CC
				██████████ ██████████	t= 1.79 p= 0.088	THE 1
THE A	██████████ ██████████	t=-1.96 p= 0.065		t= -1.04 p= 0.308	██████████ ██████████	THE A
THE 1	t= -0.10 p= 0.920	██████████ ██████████				
CC	t= -2.30 p= 0.028	t= -4.18 p= 0.000	t= -2.31 p= 0.027	t= -1.22 p= 0.230	t= 3.72 p= 0.000	
NG	t= -2.93 p= 0.007	t= -4.76 p= 0.000	t= -3.00 p= 0.006	t= -1.96 p= 0.059	t= -3.58 p= 0.001	t= 1.21 p= 0.233
	THE 3	THE B	THE 1	THE A	THE	CC

POSTPART

Diferències significatives: $p < 0.05$ pels grups CC, THE i NG i $p < 0.01$ per la resta de subgrups segons la correcció de Bonferroni.

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.4.3 Anàlisi estadística calci postvasopressina. Tercer trimestre i postart.

TERCER TRIMESTRE

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAV3											
Mean	175	140	172	163	137	.	160	153	169	173	147
Standard Deviation	46	38	31	26	29	.	37	43	28	36	35
Standard Error of Mean	20	13	12	13	5	.	8	12	9	10	10
Median	161	127	165	169	138	.	163	159	165	165	148
Minimum	115	103	141	128	79	.	103	103	128	115	103
Maximum	234	205	238	186	212	.	238	234	238	238	205
Percentile for 5.00	115	103	141	128	83	.	107	103	128	115	103
Percentile for 25.00	159	109	154	143	119	.	133	115	154	157	113
Percentile for 75.00	204	169	177	183	147	.	179	174	180	191	177
Percentile for 95.00	234	205	238	186	189	.	234	234	238	238	205
Valid N	5	8	7	4	30		24	13	11	12	12

POSTPART

	RGRUP						THE	TIPUSHT		HTGREU	
	A1	A3	B1	B3	CC	NG	THE	A	B	1	3
CAVP											
Mean	126	146	165	163	127	117	150	139	164	149	151
Standard Deviation	25	41	17	12	26	28	31	36	14	28	35
Standard Error of Mean	12	14	7	7	5	6	7	10	5	9	11
Median	123	135	165	163	125	121	149	135	163	152	138
Minimum	104	94	148	152	84	64	94	94	148	104	94
Maximum	154	227	186	175	189	177	227	227	186	186	227
Percentile for 5.00	104	94	148	152	97	69	104	94	148	104	94
Percentile for 25.00	105	128	149	152	109	94	135	115	152	139	132
Percentile for 75.00	147	161	178	175	139	136	175	147	175	175	175
Percentile for 95.00	154	227	186	175	185	164	186	227	186	186	227
Valid N	4	8	6	3	24	20	21	12	9	10	11

GRUP: A1:Hipertensió gestacional, A3:Preeclàmpsia, B1:Hipertensió crònica, B3:Hipertensió crònica amb preeclàmpsia sobreafegida, CC: gestants normals, NG: no-gestants, THE: trastorns hipertensius de l'embaràs. TIPUSHT: A:THE no-crònics, B:THE crònics. HTGREU: 1:THE no-proteinúrics, 3:THE proteinúrics.

Taula 3.4.4 Descripció variable calci postvasopressina. Tercer trimestre i postpart.

3.4.2.- DISCUSSIÓ CALCI POSTVASOPRESSINA

No existeix tampoc massa literatura respecte a les alteracions de la $[Ca^{2+}]_i$ després de l'estimulació amb vasopressina (AVP), i els treballs publicats presenten resultats contradictoris. Van der Post *et al.* ^[273] no troba diferències entre el grup de gestants control i el grup de gestants afectes de preeclàmpsia en el tercer trimestre. En canvi, Zemel *et al.* ^[20], en un estudi longitudinal de pacients gestants primigràvides que desenvoluparan preeclàmpsia, troba increment en tots els trimestres en els nivells de $[Ca^{2+}]_i$ postestimulació amb AVP respecte al grup normotens, i proposa aquest test per predir en el primer trimestre les pacients que desenvoluparan preeclàmpsia. En el postpart tardà (5-14 mesos postpart) Sowers *et al.* ^[340] no troba diferències en els nivells de calci basal o estimulat amb AVP quan compara pacients amb gestació normal i un grup heterogeni de pacients amb preeclàmpsia o hipertensió gestacional. Tot i que es podria considerar la possibilitat, segons la correcció presentada per Zemel *et al.* ^[286], que diferències en els nivells de calci després de l'estimulació amb AVP poden desaparèixer quan apareix el quadre clínic, hi ha altres autors ^[21] que refereixen igualment trastorns en el metabolisme del calci a pacients que presenten clínica de THE. Fora de l'àmbit de la gestació, Dominiczak *et al.* ^[284] estudia la resposta de la $[Ca^{2+}]_i$ a l'estímul amb AVP i troba que l'augment de la $[Ca^{2+}]_i$ va ser significativament major en els pacients control que en els hipertensos.

En l'estudi presentat en aquesta tesi, com la resta de les variables que mesuren el calci intracel·lular, la variable calci postvasopressina (CAV) té, en el grup de gestants amb trastorns hipertensius (THE), un comportament paral·lel al grup de gestants normals (CC), així com també el calci posttrombina (CAT), però a uns nivells significativament més elevats. En el postpart es manté elevada respecte al grup no-gestant (NG). Les diferències són estadísticament significatives en tots els trimestres, fins i tot en el postpart. Si es separen els grups segons THE 1 (no proteïnúriques) i THE 3 (proteïnúriques) s'observa, de manera similar al que

succeïa en la variable CAT, que l'elevació en el grup THE és **principalment a expenses del grup THE 1**, essent també aquestes diferències estadísticament significatives. De la mateixa manera que s'ha exposat en la discussió dels resultats del calci posttrombina, **les pacients no proteïnúriques**, en un estat més precoç de la malaltia hipertensiva, **disposarien de més reserves de calci per respondre als agonistes**. En canvi, les pacients proteïnúriques, en un estat clínic més avançat, tindrien les reserves de calci més esgotades, amb una disminució de la capacitat de resposta als agonistes. Quan l'agent estimulant és la vasopressina, menys potent que la trombina, aquestes diferències són més manifestes.

Els nostres resultats concorden en global amb els presentats per Zemel *et al.* [20]. La contradicció envers els resultats presentats per Van der Post *et al.* [273] pot ser deguda principalment a que aquest autor estudia gestants preeclàmptiques, que en el nostre estudi mostren només una discreta elevació de la $[Ca^{2+}]_i$, sense diferències significatives respecte a les gestants normals. En canvi, l'estudi de Zemel *et al.* [20] inclou també pacients no proteïnúriques [286], que són les que en el nostre estudi presenten una elevació major de la $[Ca^{2+}]_i$. Tal com succeeix amb la variable CAT, l'elevació dels valors de la $[Ca^{2+}]_i$ en el grup THE 1 pot ser deguda a una màxima capacitat de resposta en aquest grup, ja que la població plaquetària estaria més intacte, mentre que en el grup THE 3 més nombre de plaquetes estarien esgotades, estant reduïda la capacitat de resposta i presentant uns resultats només discretament per sobre del grup CC.

4.- DISCUSSIÓ D'ASPECTES GLOBALS

4.1.- CONSIDERACIONS GENERALS

En la gestació normal hi ha canvis radicals en la fisiologia de la interacció endoteli-sistema de coagulació^[320] que, teòricament, protegeixen contra l'hemorràgia del deslliurament. És important, doncs, entendre els canvis fisiològics que es donen en la gestació normal per tal de determinar l'efecte que la patologia pot produir i poder efectuar una terapèutica lògica.

Que la gestació normal i els trastorns hipertensius de l'embaràs comporten una major incidència de fenòmens tromboembòlics, és un fet prou conegut en la clínica. Això és el que ha suggerit als equips investigadors, que l'estudi dels mecanismes que condueixen a aquest estat d'hipercoagulació és necessari per entendre la fisiologia de l'embaràs i la fisiopatologia dels trastorns que es donen en els THE.

Un dels camps en el qual més s'ha treballat és en el de l'hemostàsia primària. L'estudi del comportament plaquetari *per se* i la suposició que aquest comportament està modificat en la gestació normal i alterat en la gestació complicada amb THE, ha donat com a fruit una àmplia producció científica. Aquests treballs estudien el comportament plaquetari bàsicament a partir d'estudis d'agregació basals o després de l'estimulació amb diversos agonistes.

Per altra banda, la possibilitat d'estudiar la plaqueta *in vitro* i el fet que les plaquetes tenen moltes de les característiques estructurals i bioquímiques de les

cèl·lules musculars llises vasculars, i que comparteixen amb aquestes un mecanisme comú de contracció calci-dependent ^[57,321], han fet que la plaqueta sigui utilitzada com a model experimental per estudiar les alteracions que tenen lloc en els estats hipertensius en general, a nivell de múscul llis vascular. Rink i Hallman ^[322] i Rasmussen *et al.* ^[57] van demostrar que el calci citosòlic és un segon missatger clau en el control del *shape change* o contracció plaquetar, l'agregació i l'exocitosi, i que és també la $[Ca^{2+}]_i$ la que determina el grau de tensió en el múscul llis vascular^[323]. L'increment de les resistències vasculars perifèriques associades a la vasoconstricció sembla dependre de l'entrada de calci i s'afecta pels antagonistes dels canals del calci ^[324]. Aquestes observacions impliquen la $[Ca^{2+}]_i$ en la regulació de la tensió arterial, de manera que en estudis d'hipertensió essencial, sembla provada una correlació entre la $[Ca^{2+}]_i$ intraplaquetària i la tensió arterial. Això fa pensar que: a) en els estats hipertensius hi ha un cert grau d'activació plaquetària i b) el metabolisme del calci intracel·lular en els estats hipertensius està alterat. Aquestes premises són les que han conduït també al disseny d'estudis en la gestació normal i patològica per ratificar aquests fets. En aquests estudis s'ha identificat la $[Ca^{2+}]_i$ basal i després de l'estimulació amb agonistes.

De quina manera s'interrelacionen els mecanismes que condueixen a l'activació plaquetària no és del tot coneguda. L'activació de les plaquetes depèn d'una sèrie d'esdeveniments que donen com a resultat dos fenòmens crítics: la disminució de l'AMPC i l'augment del calci citosòlic ^[77,32,73]. L'activació de l'adenilciclase causa una elevació del nivells d'AMPC que dona com a resultat una disminució de la sensibilitat plaquetària als agonistes. L'AMPC actua així, controlant els fenòmens d'activació, agregació i contracció plaquetària, de manera que l'increment de la concentració citosòlica d'aquest segon missatger inhibeix l'agregació. La inhibició de l'adenilciclase té l'efecte oposat, fent augmentar la resposta plaquetària als estímuls ^[32]. El Tromboxà A_2 generat durant l'activació plaquetària per l'àcid araquidònic té un efecte inhibitor molt potent de l'adenilciclase, resultant en

l'agregació plaquetària ^[69]. La PGE₁ que utilitzem en el nostre estudi per inhibir l'agregació té l'efecte oposat del TXA₂ ja que, a l'igual que la PGI₂, activa l'adenilciclasa induint a la plaqueta a passar a un estat refractari als estímuls agregants. Per altra banda, com ja hem dit, la regulació de la [Ca²⁺]_i és crucial per desencadenar el procés d'agregació. És possible que les concentracions dels dos missatgers es regulin entre si. En aquest sentit, Everett *et al.* ^[325] han demostrat que l'administració d'un inhibidor de la fosfodiesterasa (teofilina) a preeclàmptiques sensibles a l'AII, restableix la refractorietat a l'AII que té la gestació normal. Aquests autors especulen que l'administració de l'inhibidor de la fosfodiesterasa porta a una acumulació d'AMPC i és això el que porta a un decrement de la [Ca²⁺]_i. Per tant, es possible pensar que l'augment de la [Ca²⁺]_i a la preeclàmpsia pot ser degut a una disminució de l'AMPC ^[21].

La relació entre els nivells de calci intraplaquetari i el comportament plaquetari és encara una qüestió sense resposta. La [Ca²⁺]_i pot ser el resultat de l'activació plaquetària o pot ser l'iniciador de la resposta d'activació plaquetària, com ara la secreció o l'agregació. No hem d'oblidar que la fosfolipasa A₂, l'enzim encarregat de mobilitzar l'àcid araquidònic de la membrana plaquetària per iniciar la síntesi de TXA₂, és altament calci-dependent ^[155]. Fora del context de la gestació, alguns estudis demostren una pobra correlació entre els nivells basals de la [Ca²⁺]_i i la reactivitat plaquetària ^[156]. Els agonistes com l'àcid araquidònic i l'adrenalina indueixen l'agregació plaquetària en la gestació a través d'un receptor. Es creu que després d'aquest fet, l'enzim fosfolipasa C és activada ^[326]. Això comporta a la lisi dels polifosfoinositols en diacilglicerol i inositoltrifosfat (IP3). L'IP3 és el missatger que es pensa que mobilitza el calci des del sistema tubular dens causant l'activació plaquetària. També quasi amb certesa, el dintell de calci intracel·lular és alterat per canvis en la proteïnquinasa C ^[327].

Un estudi molt interessant de Taylor *et al.* ^[307], que valora conjuntament l'agregació plaquetària i la [Ca²⁺]_i en una població d'hipertensos crònics sense

afectació vascular (i per tant, en un moment precoç de la malaltia) i un grup de controls sans, descriu que les plaquetes dels pacients amb hipertensió essencial necessiten de més dosi d'ADP per tal de que l'agregació sigui induïda, però que un cop és induïda, la resposta és més marcada (tenen un potencial d'agregació major però una sensibilitat a l'ADP disminuïda). Aquests resultats contrasten amb altres estudis ^[328,329] en els quals la reactivitat plaquetària estava augmentada significativament en els pacients amb hipertensió essencial respecte als controls sans, i amb altres estudis que no troben diferències entre els dos grups ^[330,331]. Taylor explica aquestes discrepàncies pel fet que hi ha diversos mètodes usats per la detecció de plaquetes hipersensibles i perquè poden haver estat detectades en diferents fases de la funció plaquetària. També poden jugar un paper important els diferents criteris per la selecció de pacients. En quant al calci citosòlic, troba una correlació positiva entre la $[Ca^{2+}]_i$ i la TA en els individus afectes d'hipertensió essencial. Quin és el nexa entre l'increment de la $[Ca^{2+}]_i$ i els canvis en el comportament plaquetari mesurat amb l'agregació? Taylor refereix que: 1) Hi ha unes plaquetes parcialment activades (amb la $[Ca^{2+}]_i$ augmentada) com a resultat d'una estimulació prèvia durant la circulació in vivo. És conegut que les plaquetes poden quedar refractàries a estímuls ^[332], de manera que són necessàries dosis més grans d'agonista per induir l'agregació. Les plaquetes preactivades poden, aleshores, agregar més eficientment. 2) Hi ha un canvi en el caràcter heterogeni de la població circulant de plaquetes en els individus afectes d'hipertensió essencial. Les plaquetes són heterogènies en capacitat funcional i en propietats físiques com el tamany o la densitat. En l'estudi de Taylor es demostra que les plaquetes més sensibles a l'ADP, de fet, agreguen més lentament ^[333]. Les plaquetes més petites també agreguen més ràpid i són més sensibles a l'ADP, probablement perquè tenen més calci citosòlic i una fosforilasaquinasa més activa ^[334]. Taylor suggereix que en la hipertensió essencial deu haver-hi un canvi en la naturalesa de la població de plaquetes, potser com a resultat d'una alteració a nivell de precursor o per un condicionant anormal durant la circulació.

Les observacions de Taylor aplicades a l'embaràs poden suposar que en la gestació hi hagi un canvi en les característiques de les plaquetes, amb un increment de la disponibilitat del calci citosòlic i certa refractorietat als agents agregants. En la gestació complicada amb THE, aquest augment de calci seria més marcat i hi hauria un increment de la capacitat d'agregació, sobretot en els primers trimestres.

L'estudi presentat en aquesta tesi està dissenyat per investigar la hipòtesi que, en la gestació normal i encara més en la complicada amb THE, les plaquetes es comporten diferent de quan es tracta de controls no-gestants, amb una tendència a l'activació. Entre d'altres, els objectius d'aquest estudi són: 1) testar si les plaquetes de les pacients gestants amb o sense THE tenen diferent tendència a l'agregació o nivells de $[Ca^{2+}]_i$ comparades amb les de controls no-gestants i 2) establir una possible correlació entre la $[Ca^{2+}]_i$ i la TA.

En quant a l'agregació, diferents estudis han demostrat de manera reiterada una associació entre la gestació normal no complicada i un increment de l'activació plaquetària ^[7,335,135,134]. L'àcid araquidònic s'uneix reversiblement a l'albumina ^[336]; una reducció d'aquesta proteïna, com també es comprova en el nostre estudi, pot explicar que l'agregació induïda per l'àcid araquidònic estigui augmentada durant la gestació si hi ha més AA lliure disponible per l'estimulació de l'agregació plaquetària. Louden *et al.* ^[137], en un estudi longitudinal, troben un augment de l'agregació induïda per l'àcid araquidònic en el tercer trimestre de la gestació normal, i una tornada completa als valors de no-gestants a les 12 setmanes postpart. Norris *et al.* ^[337] refereix també uns resultats similars en l'agregació induïda per l'àcid araquidònic. En canvi, Greer *et al.* ^[338] (utilitzant com estimulador l'ADP) no refereix diferències en el tercer trimestre entre el grup de no-gestants i el grup de gestants normotenses. O'Brien *et al.* ^[133], en un estudi transversal del tercer trimestre tardà on utilitza gestants normals que han iniciat treball de part, refereix una hipoagregabilitat en les gestants respecte a les no-gestants, però pot ser degut a que en el peripart, el fenomen d'activació plaquetària

es troba en la seva màxima expressió, amb un esgotament de la capacitat d'agregació.

Donat que l'activació *in vivo* és present durant la gestació normal, l'exacerbació d'aquesta activació fisiològica podria estar implicada en la fisiopatologia de la preeclàmpsia ^[171]. Amb els coneixements actuals, encara és difícil confirmar si l'activació plaquetària excessiva observada contribueix a la fisiopatologia d'aquest quadre clínic o bé és una conseqüència de l'estat trombofílic que pot desencadenar-se en aquestes pacients. Els resultats dels estudis són, però, contradictoris. Diversos treballs han referit una agregació incrementada a la preeclàmpsia ^[126,253,254], encara que molts altres refereixen una agregació disminuïda ^[131,335,261]. O'Brien *et al.* ^[133], en un estudi transversal del tercer trimestre troba que, en pacients amb preeclàmpsia severa, hi ha una disminució de l'agregació respecte a les gestants normals, encara que les diferències no arriben a ser significatives. La disminució de l'agregació en resposta a l'AA en les pacients amb preeclàmpsia respecte a les gestants normals ha estat referida també per altres autors ^[131,308,337]. Horn *et al.* ^[138] demostren que les plaquetes de les dones gestants són més sensibles que les de les no-gestants a l'acció de l'àcid araquidònic, augmentant la resposta de secreció de grànuls, però que en les pacients amb THE, aquesta resposta de secreció respecte a l'àcid araquidònic està disminuïda, possiblement per un fenomen d'esgotament i desgranulació. En aquesta línia, Norris *et al.* ^[337] refereix que, en pacients amb preeclàmpsia severa, la producció de noves plaquetes no pot contrarrestar el consum perifèric i, per tant, decau el recompte i hi ha una reducció en la capacitat de resposta plaquetària per un esgotament dels mecanismes de resposta. Els resultats presentats en aquesta tesi corroboren aquesta hipòtesi.

Aquests resultats contrasten amb els de Morrison *et al.* ^[7], però diferències en el mètode poden justificar aquestes discrepàncies. Greer *et al.* ^[338] (estimula amb ADP) també refereix un increment en l'agregació en el tercer trimestre, en el grup

de gestants amb THE respecte al grup de gestants normotenses. Ahmed *et al.* [339] no troba diferències en l'agregació induïda per l'àcid araquidònic entre gestants normotenses i amb hipertensió gestacional (sense proteïnúria) però sí que, si utilitza ADP o PAF, necessita més dosis d'agonista per desencadenar l'agregació. Aquest autor refereix que l'estat refractari o de desensibilització que ha estat suggerit per alguns autors [250,131], que han demostrat *in vitro* la necessitat de més altes dosis d'agonistes per estimular les plaquetes de THE, és producte d'una estimulació persistent de les plaquetes i d'una agregació incrementada [7,128,338,221]. El requeriment per dosis més altes d'agonista pot dependre de la potència de l'agent agregant, la qual cosa pot explicar a) la falta de diferències amb l'àcid araquidònic o el col·lagen (agonistes potents) i, en canvi, b) diferències observades amb l'ADP i el PAF que són agonistes dèbils. Això indica que la desensibilització no és específica d'un agonista concret i que pot ser superada per agents agregants més potents. Ja que les plaquetes tenen una vida mitjana de 10 dies, és necessari que existeixi un cicle continu d'agregació-desagregació en la circulació materna, la qual cosa indica un estímul constant agregador que causa l'activació plaquetària inicial. No està clar si la hiperestimulació inicial en les plaquetes de les pacients amb THE és el resultat d'una sensibilitat plaquetària augmentada o bé una sobreproducció de factors proagregants durant la gestació. És possible que en alguns casos la placenta sigui la responsable, mentre que en altres pot haver una sensibilitat inherent augmentada als agents agregants. Aquest cicle dinàmic i variable d'agregació-desagregació pot explicar resultats d'entrada desiguals a la literatura.

Així doncs, tot i que se suposa que, en les gestacions complicades amb THE, l'augment de la reactivitat plaquetària és encara més marcat, alguns treballs donen resultats oposats en el tercer trimestre, amb una disminució de l'agregació. Pot ser que la discrepància en aquests resultats reflecteixi el mateix estat d'hiperactivació però en diferents moments. La disminució en la resposta a l'agregació indicaria que les plaquetes obtingudes en les mostres poden haver-se ja activat i/o agregat,

i estar recirculant com a plaquetes refractàries i exhaustes ^[133,337]. Aquestes troballes confirmarien la hipòtesi que les plaquetes de les pacients preeclàmptiques estan exhaustes per la seva desgranulació principalment en la circulació úteroplacentària. Relacionant aquest fet amb el metabolisme del calci intracel·lular, pot ser que l'increment en la $[Ca^{2+}]_i$ trobat en alguns treballs reflecteixi aquesta activació augmentada. No sabem, però, si aquest és un fenomen primari o secundari. Així doncs, l'increment de la $[Ca^{2+}]_i$ referida en els THE pot ser explicada per un augment de la tendència a l'activació amb un esgotament posterior que es pot objectivar amb una disminució en l'agregació.

En el nostre estudi no hem trobat correlació entre la dosi màxima de PGE_1 necessària per inhibir l'agregació i la gravetat de la clínica o la TA. Això fa pensar que la detecció d'una hiperreactivitat plaquetària en un determinat moment no implica l'aparició de la clínica sinó més aviat un risc, ja que probablement la intervenció d'alguns altres mecanismes contrarreguladors fa que aquest augment de reactivitat quedi limitat.

La demostració d'un estat d'hiperactivitat plaquetària no és fàcil d'aconseguir d'una manera directa *in vivo*, ja que la inducció de l'agregació tendeix a seguir la llei del tot o res, de manera que quan s'inicia l'agregació, habitualment aquesta és màxima. La utilització d'un mètode indirecte de frenació-estimulació com el que presentem en aquesta tesi té per objectiu posar de manifest aquest estat latent d'hiperactivació, de manera que la incubació de la suspensió de plaquetes amb un inhibidor, i la posterior estimulació amb una quantitat fixa d'inductor, pugui demostrar que les plaquetes de les pacients gestants normals i encara més les que presentaran THE, tenen una sensibilitat disminuïda a l'agent inhibidor. Amb altres paraules, necessiten de més dosi d'inhibidor per anular el desencadenament de l'agregació. Resultats preliminars mostren que les proves d'agregació basades en la resposta plaquetària a l'agregació després de la incubació amb inhibidors, poden donar més dades per avaluar aquest estat d'hiperactivació plaquetària *in vitro* que

no pas els procediments basats únicament en mecanismes estimuladors. Per altra banda, pel seu senzill procediment, els test d'agregació serien molt útils com a tests de *screening*, si demostrassin tenir un valor pronòstic en detectar aquelles pacients amb un elevat risc de gestació complicada amb THE. Desgraciadament, les tècniques turbidomètriques que s'utilitzen en l'agregometria convencional tenen limitacions inherents per detectar hiperagregabilitat plaquetària. Sovint, les plaquetes preactivades estan parcialment exhaustes ^[261] i poden ser refractàries a un estímul extern. Així doncs, una resposta reduïda a l'agregació pot indicar en realitat un estat precoç d'activació plaquetària excessiva. La prostaglandina E_1 és un potent inhibidor de l'agregació plaquetària. Actua elevant l'AMPC, la qual cosa resulta en una elevació significativa del dintell al qual ha d'arribar un estímul per induir l'agregació. En aquest treball hem utilitzat aquesta propietat de la PGE_1 per establir un mètode senzill que ens permeti detectar situacions en les quals la sensibilitat als estímuls estigui augmentada.

En quant a la medicació dels nivells de calci intracel·lular, el rang dels valors trobats pot ser molt divers segons la tècnica i el marcador fluorescent utilitzat. Els nostres resultats són comparables als nivells que troba Sowers *et al.* ^[340], Zemel *et al.* ^[20], Standley *et al.* ^[341], Poch *et al.* ^[342], Barr *et al.* ^[19] i la meitat aproximadament dels que descriuen Haller *et al.* ^[21], Kilby *et al.* ^[274], Dominiczak *et al.* ^[284], Nakamura *et al.* ^[343], Van der Post *et al.* ^[273] i Romanini *et al.* ^[294]. Les diferències entre els rangs que presenten els treballs de la literatura poden ser degudes al mètode de preparació de les plaquetes, al tipus de marcador utilitzat (els treballs de Haller, Dominiczak i Barr utilitzen quin-2) o al mètode per establir la fluorescència màxima i mínima en la mesura del calci (Gryniewicz *et al.* ^[267]). La tècnica de mesura del calci intraplaquetari utilitzada en aquesta tesi és similar a la descrita per Poch *et al.* ^[342], excepte en que el rentat de plaquetes, que s'ha efectuat per centrifugació ^[344].

Per altra banda, les discrepàncies en els resultats obtinguts, i si hi ha o no diferències significatives entre els grups estudiats, també poden ser degudes a més de a les causes referides, a diferències en el disseny de l'estudi, als criteris de selecció de pacients sobretot pel que fa a setmanes de gestació, als criteris de classificació dels THE, i a la manera d'expressar els resultats obtinguts. En aquest sentit, Van der Post *et al.* ^[273] expressa també els valors del calci postestimulació com a percentatge d'increment sobre els valors basals tal com fan alguns altres autors ^[21,302], sense variar els resultats. Com ja hem explicat també en el capítol Material i Mètodes, hem utilitzat per la classificació dels THE els criteris de Davey i MacGillivray ^[159] acceptats per l'ISSHP (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*), utilitzats també per altres autors que estudien aquesta patologia ^[308,294].

En resum, la regulació anòmala de la resposta plaquetària durant la preeclàmpsia pot representar la primera evidència d'una alteració més generalitzada. La baixa capacitat de l'adenilciclasa plaquetària de respondre als estímuls en la gestació amb THE ^[138], o el metabolisme del calci intraplaquetar alterat que es troba a les pacients preeclàmptiques ^[20,18,21], poden no ser fenòmens exclusius de les plaquetes. De fet, la regulació mitjançant l'AMPc i el metabolisme del calci intracel·lular són mecanismes bàsics de la resposta cel·lular, i tenen importants implicacions en la regulació del to vascular. Les anormalitats en la fisiologia plaquetària observades en la preeclàmpsia reflecteixen probablement una alteració més general dels mecanismes de regulació.

4.2.- PREDICCIÓ DE LA PREECLÀMPSIA. APLICABILITAT CLÍNICA

La possibilitat de trobar un test que detecti de manera precoç les pacients gestants amb risc de patir THE és una assignatura pendent en el camp de la perinatologia. Trobar un test que pugui predir l'aparició de preeclàmpsia no només seria útil com a test de screening, facilitant la intervenció terapèutica, sinó que permetria estudiar els mecanismes fisiopatològics dels THE.

El *roll-over test* presenta segons Dekker *et al.* [345] una pobra sensibilitat. El test de resposta a la infusió d'Angiotensina II [345] té millor sensibilitat però la complexitat de la seva aplicació no fa possible la seva implementació com a mètode de *screening*. Altres tests com el test isomètric [346], la fibronectina o el PAI-1 [191] presenten resultats prometedors, però esperen ser corroborats i de tota manera semblen ser útil a partir del final del segon trimestre. A efectes d'establir una profilaxi, són una mica tardans.

En aquest sentit, els resultats obtinguts amb el test "Sensibilitat a la PGE₁", i considerant que presenta una elevada sensibilitat, amb una tasa de detecció del 87,5% i un valor predictiu negatiu (VPN) ajustat molt bo del 99%, **suggereixen la utilització d'aquesta prova com a test precoç per la detecció de pacients gestants amb risc de patir THE.** Si les dades presentades són corroborades en posteriors estudis prospectius, disposaríem d'un test practicable en el primer i segon trimestre, que classificaria aproximadament a un 70 % de la població com "de no risc" de patir THE, amb una garantia de no equivocar-nos del 99%. Altres tests referits a la literatura, descrits per a detectar les pacients de risc, presenten unes xifres molts cops no tant encoratjadores, o la seva complexitat o procediment traumàtic els fa ser inviàbles d'aplicar com a test de *screening* (vegeu taula 4.2).

Segons els resultats presentats, la detecció de la hiperactivitat plaquetària ha de ser determinada en el primer o segon trimestres abans de l'esgotament plaquetari, ja que posteriorment, les pacients amb plaquetes "exhaustes" i, per tant, afectades d'algun tipus de THE, poden presentar resultats en el test de la PGE₁ comparables a les pacients del grup CC. Així doncs, aquest test presenta la seva màxima utilitat en el primer o segon trimestres.

En resum, la possibilitat que ens ofereix aquest test de ser utilitzat en un moment precoç de la gestació, el fet de ser poc traumàtic, de fàcil processament i barat, el fan ideal, si es corroboren aquests resultats en un estudi prospectiu, per ser utilitzat com a mètode de screening en amplis segments de la població.

TEST	SENSIBILIT	ESPECIFICIT	VFP	VPN	POBLACIÓ i/o INCIDÈNCIA Preeclàmpsia
TENSIÓ ARTERIAL					
MAP > 90 (2on trim)	8%		23%		19.6% incid preeclàmpsia
Increment TAD 15 mmHG	39%				32% (700 primigràvides)
Increment TAS 30 mmHg <i>Villar i Sibai 1989^[347]</i>	22%				33%
TAD ≥ 80 (9-20w)	32-46%	84-91%	20-30%	95%	46 preeclàmpsies/734 nul·líparas
TAD ≥ 85 (9-20w) <i>Moutquin 1985^[348]</i>	16-31%	93-97%	20-30%	95%	
ROLL-OVER TEST (28-32w)					
<i>Gant 1974^[349]</i>	88%	95%	93%	91%	45%
<i>Degani 1985^[346]</i>	67%	57%	13%	95%	9%
<i>Dekker 1990^[345]</i>	25%	92%	33%	89%	13%
Total	0-93%		54-91%		
TEST ISOMÈTRIC (28-32w)					
<i>Degani 1985^[346]</i>	81%	96%	81%	93%	16% de 100 primíparas
<i>Marya 1988^[350]</i>	54%	98%	79%	93%	14% de 200 dones
TEST INFUSIÓ AT II (28w)					
<i>Dekker 1990^[345]</i>	75%	99%	90%	99%	13%
RECEPTORS D'AT II (26-32w)					
<i>Baker 1991^[351]</i>	87.5%	86.7%	77.8%	82.9	23 nul·líparas
DOPPLER ARQUATA					
<i>Campbell 1986^[352] (16-18w)</i>	68%	69%	42%	87%	
<i>Arduini 1987^[353] (18-20w)</i>	63.6%	84.2%	70%	80%	36.6%
VOLUM Plaquetari (28-30w)					
<i>Walker 1989^[6]</i>	5.19%				84 THE/300 primigràvides
FIBRONECTINA (25-36w)					
<i>Ballegeer 1989^[191]</i>	96%	95%			26%
PAI-1 (25-32w)					
<i>Ballegeer 1989^[191]</i>	50%	95%			26.6%
MICROALBUMINÚRIA ≥μg/ml					
<i>López-Espinoza 1986^[354]</i>	50%	82%	26%	93%	88 normotenses. 11.4% incidència
TEST SENSIBILITAT PGE₁					
1er trim < 15w	87.5%	63%	11%	99%	5%
2on trim 26-28w	86%	73%	14%	99%	5%

w=setmanes d'edat gestacional. AT II: angiotensina II. THE: trastorns hipertensius de l'embaràs

Taula 4.2 Tests predictius de trastorns hipertensius de l'embaràs

* * * * *

RESUM i CONCLUSIONS

1.- RESUM

En la gestació normal, hi ha canvis radicals en la fisiologia de la interacció endoteli-sistema de coagulació que teòricament, protegeixen contra l'hemorràgia del deslliurament. Sembla ser que en la gestació complicada amb els trastorns hipertensius de l'embaràs, aquests mecanismes estarien alterats de manera que hi hauria un predomini dels mecanismes proagregants. És important, doncs, entendre els canvis fisiològics que es donen en la gestació normal per tal de determinar l'efecte que la patologia pot produir sobre aquests mecanismes i de poder efectuar, si és el cas, una terapèutica lògica.

Rink i Hallman, l'any 1984 ^[322], van demostrar que el calci citosòlic és un segon missatger clau en el control del *shape change* plaquetari, l'agregació i l'exocitosi. De fet, les plaquetes responen als agonistes amb una elevació dels nivells de la $[Ca^{2+}]_i$, que estimula la fosforilació de la cadena lleugera de la miosina, amb els conseqüents *shape change* i agregació. Per altra banda, l'AMPC està implicat en els fenòmens d'inhibició de l'agregació plaquetària.

Donat que aquests són els dos segons missatgers claus en el procés d'activació plaquetària, el nostre estudi està dissenyat per investigar la hipòtesi que les plaquetes de la gestació normal, i encara més les de la gestació complicada amb THE, presenten modificacions en el metabolisme d'aquest dos segons missatgers.

En quant a les modificacions en la via de l'AMPC, estudiades a través del *Test de sensibilitat a la PGE₁*, en l'agregació plaquetària induïda per l'àcid araquidònic, comprovem que en la gestació normal augmenta la sensibilitat de l'adenilciclasa a aquest estimulador, probablement com a mecanisme contraregulador d'altres

modificacions proagregants que es donen en la gestació normal. En canvi, en la gestació que presentarà trastorns hipertensius de l'embaràs, hi ha un decrement dràstic de la sensibilitat a la PGE_1 ja des del primer trimestre. Els nostres resultats suggereixen que, probablement, els mecanismes proagregants responsables de l'estat d'hiperactivitat plaquetària dels THE, estan ja presents i actuen amb força al primer trimestre. Aquests mecanismes superen, i en molt, l'intent inhibidor de la PGE_1 a dosis habituals, de manera que ens cal més dosi de PGE_1 que en la gestació normal, per produir prou AMPc per inhibir l'agregació induïda per l'àcid araquidònic. **El moment crític és el segon trimestre**, a partir del qual els mecanismes proagregants semblen estar parcialment esgotats i la sensibilitat a la PGE_1 es recupera discretament.

Aquests resultats no només ens ofereixen la possibilitat de conèixer millor la fisiopatologia del procés sinó que, a més, el *Test de sensibilitat a la PGE_1* , reuneix les característiques que ha de tenir un bon test de *screening*: senzill, barat, poc traumàtic, fàcil d'aplicar a la població general i amb una sensibilitat prou bona. Donat que el valor predictiu presentat en aquesta tesi és l'ajustat, cal fer un estudi prospectiu amb població àmplia per acabar de ratificar la validesa d'aquest test com a predictor de trastorns hipertensius a l'embaràs. Si això es confirma, es podria aplicar una terapèutica precoç a aquelles pacients que ho requerissin, intentant millorar els resultats tant materns com fetals.

En quant a l'estudi del metabolisme del calci, el *calci intracel·lular basal* està més elevat a la gestació normal que en les pacients no-gestants, però no incrementa en el decurs de la gestació ni d'una manera significativa en les gestacions amb THE. El *calci postestimulació amb trombina* presenta unes característiques similars, però en les gestacions amb THE presenta un pic màxim al segon trimestre. El grup no-proteïnúric és el que significativament presenta xifres més elevades de calci posttrombina. El *calci postestimulació amb vasopressina*, també més elevat en la gestació normal que a la població no-gestant, presenta en la

gestació normal, un màxim en el segon trimestre. En les gestacions amb THE, el valor està incrementat significativament respecte a la població gestant no patològica en tots els trimestres, i això és degut predominantment, com passava amb la trombina, als grups no-proteinúrics.

A tenor d'aquests resultats, podem afirmar que la disponibilitat de calci intraplaquetari està augmentada en la gestació normal, i encara més en les gestacions complicades amb trastorns hipertensius de l'embaràs respecte a les pacients no-gestants. A més, podem suggerir que la capacitat màxima de resposta lligada a l'increment de la $[Ca^{2+}]$ es dona al segon trimestre, mentre que al tercer aquesta capacitat sembla disminuïda.

Els resultats obtinguts amb la mesura del *calci intracel·lular basal i estimulat* són concordants amb els observats amb el *test de la sensibilitat a la PGE₁*, en el sentit que **el segon trimestre representaria un estat de preactivació amb gran potencialitat de resposta i el tercer trimestre representaria un estat d'activació *de facto* amb esgotament parcial de la capacitat d'activació.** Això explicaria algunes de les discrepàncies de la literatura, donat que els treballs no són coincidents a l'hora de seleccionar les setmanes de gestació de les seves pacients, i explicarien el fet que els quadres clínics de trastorns hipertensius de l'embaràs que debuten en el segon trimestre són més severes i difícils de controlar terapèuticament. Això pot ser degut, probablement, a que tota la capacitat d'activació plaquetària està a un rendiment màxim en aquest moment de la gestació.

2.- CONCLUSIONS

2.1.- GESTACIÓ NORMAL

1. El *Test de la sensibilitat a la PGE₁* mostra una tendència (no significativa) a augmentar la sensibilitat a aquest inhibidor de l'agregació en el decurs de la gestació normal; aquesta sensibilitat està augmentada ja des del primer trimestre respecte a les mateixes pacients postpart. En el postpart, la sensibilitat a la PGE₁ és comparable al grup no-gestant.
2. El *calci intraplaquetari basal* es manté estable en el decurs de la gestació, i és significativament més elevat que en la població no-gestant ja des del primer trimestre. En el postpart, els nivells de calci intraplaquetari són discretament més elevats que en la població no-gestant.
3. El *calci intraplaquetari postestimulació amb trombina* també es manté estable en el decurs de la gestació (encara que amb un petit decrement en el tercer trimestre) i és significativament més elevat que en la població no-gestant ja des del primer trimestre. En el postpart, els nivells de calci intraplaquetari postestimulació amb trombina són comparables a la població no-gestant.
4. El *calci intraplaquetari postestimulació amb vasopressina* presenta un increment significatiu en el segon trimestre de la gestació, i és significativament més elevat que en la població no-gestant ja des del primer trimestre. En el postpart, els nivells de calci intraplaquetari postestimulació amb vasopressina són comparables a la població no-gestant.

2.2.- GESTACIÓ PATOLÒGICA

1. El *Test de la sensibilitat a la PGE₁* en el conjunt dels THE mostra una reducció dràstica en la sensibilitat a aquest inhibidor de l'agregació, respecte a la gestació normal i respecte al grup no-gestant. Aquesta tendència és precoç i més marcada en el primer i segon trimestres, i va augmentant discretament fins al tercer. En el postpart, la sensibilitat a la PGE₁ és comparable a la gestació normal i al grup no-gestant.
2. Per tant doncs, es suggereix utilitzar el *Test de la sensibilitat a la PGE₁* com a test de screening al primer i segon trimestres en la població general, per la predicció de l'aparició de trastorns hipertensius de l'embaràs. La validesa d'aquest test com a test predictiu queda sotmesa a la ratificació en posteriors estudis prospectius.
3. El *calci intraplaquetari basal* en els THE en global es manté estable (encara que significativament més elevat que en la població no-gestant ja des del primer trimestre) en el decurs de la gestació, i és comparable en els tres trimestres i el postpart amb els nivells de la gestació normal. En el postpart, els nivells de calci intraplaquetari basal són comparables a la població no-gestant.
4. El *calci intraplaquetari postestimulació amb trombina* en els THE té una tendència a presentar nivells més elevats que en la gestació normal en tots els trimestres, amb un pic màxim (quasi significatiu) al segon trimestre. Les diferències són significatives en el primer i tercer trimestres quan es compara concretament el grup no-proteïnúric amb la gestació normal. En el postpart, els nivells de calci intraplaquetari postestimulació amb trombina són comparables a la població gestant normal i a la no-gestant.

5. El calci intraplaquetari postestimulació amb vasopressina en el conjunt dels THE, presenta un increment significatiu en tots els trimestres, fins i tot en el postpart, comparat amb la gestació normal, amb un pic màxim al segon trimestre. És el grup no-proteinúric el que presenta els nivells més elevats. En el postpart, els nivells de calci intraplaquetari postestimulació amb vasopressina són significativament més elevats que la gestació normal i que la població no-gestant.

2.3.- CONCLUSIONS GLOBALS

Segons els paràmetres estudiats, observem que la gestació normal s'acompanya d'uns processos que per una banda tendeixen a reduir l'activitat plaquetària (Test de sensibilitat a la PGE_1) i per l'altra banda augmenten el calci citosòlic disponible pels processos d'activació (Calci intraplaquetari basal i estimulat). A més, els resultats del calci postestimulació amb agonistes suggereix que el segon trimestre és el punt de viratge entre un estat de preactivació latent i amb molta capacitat potencial d'activació i un estat d'activació ja en marxa que es dona en el tercer trimestre, que ja tindria mecanismes d'activació actuant i que possiblement tindria reduïda la capacitat de resposta per esgotament parcial dels components proagregants.

Els resultats obtinguts en l'estudi de la població gestant amb trastorns hipertensius de l'embaràs, reforça la idea expressada en les conclusions sobre la gestació normal en el sentit que el segon trimestre és el punt límit que separa: A) un estat de preactivació on s'objectiven altes respostes als tests d'estimulació i B) un estat d'activació efectiu en què part dels mecanismes de resposta ja estan esgotats i la capacitat de resposta a l'estimulació està disminuïda. Els resultats obtinguts en l'estudi del calci intraplaquetari semblen molt clars en aquest sentit. Per altra banda, el test de sensibilitat a la PGE_1 mostra que la gestació complicada amb THE presenta inicialment una disminució a la sensibilitat d'aquest inhibidor, de manera que predominen els mecanismes proagregants i que, en el decurs de la gestació, s'observa un augment de la sensibilitat a aquest inhibidor, probablement perquè amb l'elevada activitat plaquetària del primer i segon trimestres, els mecanismes proagregants s'han esgotat parcialment.

* * * * *

